Aus dem Strahleninstitut und -klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Der J-131-Triolein-Test bei Malignomträgern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hermann Frommhold
aus Leisnig

1965

Aus dem Strahleninstitut und -klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Der J-131-Triolein-Test bei Malignomträgern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

vorgelegt von
Hermann Frommhold
aus Leisnig

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Referent: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Freyschmidt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 17. Februar 1965

Inhaltsübersicht

1. Physiologie und physiologische Chemie des Fettstoffwechsels . . 5
11. Systematik der Fette 5
12. Chemie der Fette 5
13. Verdauung und Resorption der Fette 6
14. Transport der Fette innerhalb des Organismus 7
15. Fettstoffwechsel 8
151. Fettabbau 8
152. Synthese von Fettsäuren 8
153. Organe des Fettstoffwechsels 9
154. Abhängigkeit des Fettstoffwechsels von endogenen Drüsen 10
155. Störungen des Fettstoffwechsels 10

2. Methoden zur Bestimmung des Fettstoffwechsels 12
21. Herkömmliche Methoden ohne Verwendung radioaktiver Isotope . . . 12
22. Methoden mit Anwendung radioaktiver Isotope 14

3. Fettstoffwechsel und Karzinom 18
31. Chemie und Stoffwechsel der Karzinomgewebe 18
32. Rückwirkungen von Karzinomen auf den Organismus 20

4. Aufgabenstellung 22

5. Eigene Untersuchungen 24
51. Blutvolumenbestimmungen 24
511. Material 24
5111. J-131-Serumalbumin (RIHSA) 24
5112. Meßgerät 24
512. Methode 25
513. Krankengut 26
514. Ergebnisse 27
515. Diskussion der Ergebnisse 30
52. J-131-Triolein-Test 31
521. Material 31
5211. J-131-Triolein 31
5212. Meßgerät 32
5213. Sonstiges Material 33
522. Methode 33
5221. Präparation der Testkapseln 33
5222. Durchführung des Testes 34

5223. Messung der Blutproben 34
5224. Herstellung und Messung des Standards 34
5225. Strahlenschutz 35
523. Wirkungen iosisierender Strahlen auf den Gastrointestinaltrakt . 35
524. Eigenes Krankengut 36
525. Ergebnisse 37
526. Diskussion der Ergebnisse 59

6. Zusammenfassung 67

1. Physiologie und physiologische Chemie des Fettstoffwechsels

11. Systematik der Fette

Obwohl vom chemischen Standpunkt uneinheitlich, können die Lipide doch Gemeinsamkeiten in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften und in ihrer biologischen Funktion aufweisen.

Sie sind praktisch nicht in Wasser, wohl aber in organischen Lösungsmitteln löslich. Auf Grund der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung teilt RAPOPORT die Lipide in Fettsäureabkömmlinge und Isoprenderivate auf. Die Fettsäureabkömmlinge setzen sich aus einfachen Lipiden (Fette, Wachse) und aus komplexen Lipiden (Phosphatide, Glykolipoide) zusammen. Zu den Isoprenderivaten werden die Carotinoide und Steroide gezählt.

12. Chemie der Fette

In der vorliegenden Arbeit interessieren die Fette, also die Fettsäureester des dreiwertigen Alkohols Glycerin.

Natürliche Fette enthalten gesättigte und ungesättigte Fettsäuren verschiedener Kettenlänge. Die ungesättigten Fettsäuren sind durch die „isolierten" Doppelbindungen, die jeweils durch zwei Einfachbindungen getrennt sind, charakterisiert. Der Schmelzpunkt der Fette hängt von der Länge der Kohlenstoffkette und von dem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren ab. Schon bei Zimmertemperatur flüssige Fette werden Öle genannt.

Die Resorption der Lipide ist grundsätzlich in allen Abschnitten des Magen-Darm-Kanals möglich. Obwohl schon die von der Magenschleimhaut gebildete *Lipase* bei schwach saurer Reaktion hydrolytisch auf die Fette einwirkt, leistet doch die Pankreaslipase, vom Pankreas ins Darmlumen abgegeben, mit einer optimalen Wirkung bei leicht alkalischer Reaktion den Hauptteil der hydrolytischen Spaltung. Neben den eigentlichen Lipasen sind noch Phospholipasen und andere esterspaltende Enzyme im Pankreassaft gefunden worden. Die *Emulgierung* fördert sowohl die Lipasewirkung als auch die Aufnahme feinstemulgierter Teilchen (0,1—0,5 μm) ohne vorhergehende Hydrolyse. Letzterer Vorgang erfolgt nach Lewis und Holter durch Pinozytose unter Mitwirkung des endoplasmatischen Retikulum. Durch das Zusammenwirken von Gallensäuren und Monoglyceriden mit den Fettsäuren entstehen Micellen, die im Inneren die hydrophoben Fettsäuren einschließen. Die hydrophilen Gruppen der Gallensäuren sind nach außen gerichtet und können so mit den Wassermolekülen in Wechselwirkung treten. Möglicherweise kommt es auch zur Bildung von leicht löslichen Choleinsäuren und Estern des Cholesterins.

So werden die Nahrungsfette bis zum Gemisch von Mono-, Di-, und Triglyceriden sowie von Fettsäuren abgebaut, wobei die Monoglyceride mengenmäßig überwiegen.

Am Dünndarm sind die Zotten die anatomisch faßbaren Resorptionsorgane. Das Zentrum für die Zottenbewegung (Hambleton) ist der Plexus submucosus. Der natürliche Reiz für die Bewegung scheint der lokal angreifende chemische Reiz der Nahrungsstoffe zu sein.

Die Resorption hängt von der Löslichkeit der Substanzen, der Zeitdauer ihres Kontaktes mit der Schleimhaut und von den spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Schleimhautabschnittes ab. Kräfte der Resorption sind Filtration, Osmose und Diffusion, der Vorgang der Hydrotropie und elektroosmotische Kräfte.

In der Mucosazelle spielen sich sowohl abbauende als auch synthetische Vorgänge ab. Während einerseits eine Resynthese von Triglyceriden und die Bildung von Phosphatiden bzw. Neutralfett (granuläre Fettsynthese) nachgewiesen worden ist (Letterer), können niedere

Fettsäuren und resorbiertes Glycerin ohne wesentliche Veränderungen durch die Darmmucosa in den kapillären Blutstrom übertreten.

Die ursprüngliche Annahme von FRAZER, nach der die Fette zur Resorption nur emulgiert, nicht aber gespalten zu werden brauchen, hat sich also nicht bestätigen lassen.

14. Transport der Fette innerhalb des Organismus

Nach RAPOPORT haben neuere Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen ergeben, daß 95 Prozent der langkettigen Fettsäuren mit mehr als 14 C-Atomen — das sind die üblichen im Nahrungsfett enthaltenen Fettsäuren — ausschließlich auf dem Lymphweg transportiert werden. Im Lymphstrom findet man ein Gemisch von Neutralfett, Cholesterin, Cholesterinestern und Phosphatid. Dieses gelangt über den Ductus thoracicus, Vena subclavia und Lunge in den großen Kreislauf. Enthält die Nahrung reichlich Fett, so beobachtet man im Blut das Phänomen der „alimentären Lipämie".

Die Fette werden im Blutplasma in einer besonderen Form unter Mitwirkung der Plasmaeiweißkörper und der Phosphatide als Chylomikronen transportiert. Diese Lipoproteide findet man in der α- und β-Globulinfraktion. Freie Fettsäuren können mit Plasmaalbumin wasserlösliche Komplexe bilden, auch sind Minimaltröpfchen von Fett (Hämokonien) nachgewiesen worden. Im Plasma selbst ist durch eine Lipoproteinase ein teilweiser Abbau der Chylomikronen möglich.

Der größte Teil des Nahrungsfettes erreicht das Blut, ohne vorher die Leber zu passieren (CLARA), jedoch kann eine mit Glykogen angereicherte Leber dem Blut wahrscheinlich rasch das Fett entziehen. RAPOPORT gibt die Halbwertszeit des durchschnittlichen Verschwindens der Ariglyceride aus dem Blutstrom mit 20 Minuten, die von freien Fettsäuren mit zwei Minuten an.

Durch den Übergang der Fette in die stark hydrophilen Phosphatide und Cerebroside, sowie durch die Kopplung an Proteine zu Protein-Lipoid-Komplexen ist der Transport von Zelle zu Zelle bzw. von Organ zu Organ möglich.

15. Fettstoffwechsel

151. Fettabbau

Durch die fermentativ eingeleitete Hydrolyse (Verseifung) zerfallen die Nahrungsfette in die Glycerinkomponente und in die freien Fettsäuren. Während die ersteren von den Körperzellen vollkommen abgebaut werden, zerfallen die letzteren, die ausnahmslos eine gerade C-Atomzahl besitzen, über den Weg der β-Oxydation. Diese führt stets zu einer um zwei C-Atome ärmeren Verbindung.

Zunächst erfolgt die „Aktivierung" der Fettsäure durch Bildung einer Fettsäure-CoA-Verbindung unter gleichzeitiger Freisetzung von Adenosinmonophosphat (AMP). Die eigentliche Abbaureaktion vollzieht sich in mehreren Schritten:

a) Wasserstoffentzug am α- und β-C-Atom in der Dehydrogenasereaktion (Katalyse durch gelbe Enzyme mit Flavinadenin-dinucleotid = FAD als Coenzym)

b) Anlagerung von Wasser unter Wirkung von Enoylhydratasen und Bildung einer β-Hydroxyfettsäure

c) Dehydrierung unter Bildung einer Ketosäure (Katalyse durch β-Hydroxyacyl-Dehydrogenasen mit Coenzym Nicotinsäureamid-adendin-dinucleotid = NAD) und schließlich

d) die thioklastische Spaltung des β-Ketoacylthioesters durch ein weiteres Molekül CoA unter Mitwirkung der β-Ketothiolasen und Bildung einer um zwei C-Atome ärmeren Fettsäure-CoA-Verbindung.

Das Ineinanderspiel der einzelnen Reaktionen kann beliebig bis zum völligen Abbau der freien Fettsäure weiterlaufen.

152. Synthese von Fettsäuren

Da das Gleichgewicht der Thiolasereaktion ganz in Richtung der thiolytischen Spaltung der β-Ketosäure liegt, muß beim Aufbau von Kohlenstoffketten durch Umkehrung der thioklastischen Spaltung das gebildete Acetoacetyl-CoA durch Folgereaktionen abgefangen werden. Der Hauptweg der Fettsäuresynthese verläuft in Form von Kon-

densationsreaktionen unter Mitwirkung von „aktiver Malonsäure". An Stelle von Acetyl-CoA wird diese an die Acetyl-CoA-Einheiten angelagert, die als Anfangsglied notwendig sind. Die nach vollzogener Kondensation entstehende β-Ketosäure wird durch eine Dehydrogenase mit reduziertem Nikotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat ($NADPH_2$) als Wasserstoffdonator zur Hydroxysäure hydriert. Jetzt erfolgt eine Abspaltung von Wasser, und die entstandene Verbindung wird wiederum durch eine Dehydrogenase zur gesättigten Fettsäure hydriert.

Die Fettsäuresynthese ist wahrscheinlich an einen nicht ohne weiteres aufteilbaren Multienzymkomplex gebunden, der alle Aufbauschritte vereinigt (Rapoport). Wie die spezifischen Dehydrierungsreaktionen, durch die ungesättigte Fettsäuren entstehen, ablaufen, ist noch unbekannt.

Durch die gegenseitigen Umwandlungen der Fettsäuren sowie deren Auf- und Abbau erhält der Begriff des „dynamischen Zustandes der Fettsäuren" Schönheimers seine Berechtigung.

153. Organe des Fettstoffwechsels

Obgleich die Fähigkeit, Fettsäuren zu verwerten und zu synthetisieren, grundsätzlich allen Körperzellen in einem mehr oder weniger großen Umfang eigen ist, spielen doch Leber- und Fettgewebe in diesem Geschehen die dominierende Rolle.

In der Leber laufen die Vorgänge der Kettenverlängerung und -verkürzung, der Bildung und Hydrierung von Doppelbindungen und der Totalsynthese der Fette ab. Sie ist weiterhin das Hauptorgan für die Bildung der Plasmaphosphatide und Acetonkörper. Das Cholesterin wird mit den Fettsäuren in der Leber verestert. Nach Rapoport entstehen jedoch nur fünf Prozent der täglich neu gebildeten Fettsäuren in diesem Organ. Diese Tatsache beleuchtet die außerordentlich große Rolle des Fettgewebes für die Bildung und den Umsatz der Fettsäuren im Körperstoffwechsel.

Daß die Organbeziehungen zwischen Darm, Muskel, Leber und Fettgewebe unter Vermittlung des Lymph- und Blutgefäßsystems im Li-

pidstoffwechsel sehr eng sind und daß vor allen Dingen zwischen Leber und Fettgewebe ein massiver Lipidaustausch stattfindet, unterliegt keinem Zweifel.

154. Abhängigkeit des Fettstoffwechsels von endokrinen Drüsen

Ein Hormon, das den Fettstoffwechsel in spezifischer Weise beeinflußt („Fettstoffwechselhormon"), ist bis jetzt noch nicht nachgewiesen worden. Die Hypophyse mit ihrer zentralen Stellung im Stoffwechselgeschehen kann auf direktem — wahrscheinlich über das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens — oder indirektem Wege — corticotropes Hormon und thyreotropes Hormon — auch den Lipidstoffwechsel beeinflussen.

Hypophysenvorderlappenextrakte konnten eine Verminderung des Körperfettbestandes und eine Vermehrung des Leberfettbestandes mit Acetonämie (sog. „Fettransportsyndrom") hervorrufen. Hier scheinen jedoch mehrere Hormonkomponenten zusammenzuwirken. Über ihre Zusammensetzung und ihren Wirkungsmechanismus ist noch nichts Sicheres bekannt. Insulinmangel veranlaßt einen gesteigerten Fettsäureabbau bei gleichzeitig verminderter Umwandlung von Kohlehydrat in Fettsäuren. Die Beziehungen zwischen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel sind hier sehr eng. Von dem Adrenalin des Nebennierenmarkes weiß man, daß es eine Mobilisierung der Fette aus den Depots mit folgendem Anstieg der Plasmalipide und verstärkter Hydrolyse der Triglyceride bewirkt, während es unter dem Einfluß der Rindenglucocortikoide zu einer Verlagerung der Lipide aus der Peripherie in die Leber und zu einer Steigerung des Fettabbaues kommt.

Sexualhormone wirken ebenfalls regulativ auf den Fettstoffwechsel, insbesondere auf die Lokalisation der Fettdepots.

155. Störungen des Fettstoffwechsels

Wenn übermäßige Fettablagerungen in den Depots (Fettsucht) unter Abhängigkeit von der exogenen Kohlehydrat- und Fettnahrung, nach

Ausschluß von hereditär präformierten oder konstitutionell verankerten endogenen Faktoren, wohl nur Ausdruck von Energiehaushaltstörungen sind, kann das sogenannte „Fettmangelsyndrom" unter der Bedingung genügenden Nahrungsangebotes in den meisten Fällen auf Absorptionsstörungen oder auf Defekte in den metabolischen Prozessen des Fettstoffwechsels zurückgeführt werden.

Absorptionsstörungen im Dünndarmbereich können ursächlich verschieden sein. Fehlen die Gallensäuren beim Verdauungsprozeß im Duodenum, so treten im Stuhl ungespaltene Neutralfettkugeln und Fettseifenkristalle auf. Dieses klinische Bild wurde schon vor einem Jahrhundert als „Steatorrhoe" bezeichnet. Später fand man, daß diese Malabsorption von Fetten entweder eine direkte Erscheinung einer insuffizienten Absorption — abnorm rascher Transport des Nahrungsbreies durch die oberen Dünndarmabschnitte, krankhafte Zusammensetzung des Duodenalsaftes durch Entzündungsprozesse in der Darmmucosa, exkretorische Pankreasinsuffizienz — ist, oder indirekt durch fehlende fettlösliche Substanzen — Vitamine und organisch gebundene Metallkomplexe — hervorgerufen werden kann. Bei der letzteren Störung werden die für die Fettresorption notwendigen Phosphorylierungsprozesse gehemmt.

Defekte in den metabolischen Prozessen des Fettstoffwechsels finden sich vor allen Dingen bei gestörter Leberfunktion. Sie werden durch den Bausteinmangel zur Phosphatidsynthese — ungenügende Zufuhr von essentiellen Bestandteilen oder Bausteinblockade durch bestimmte in der Nahrung im Überfluß vorhandene Stoffe — und die dadurch hervorgerufene Leberverfettung oder durch Änderungen im Lipoproteidspektrum deutlich.

Eine mechanische Verlegung der Lymphbahnen z. B. bei Mesenterialtuberkulose der Kinder, Peritonealkarzinose, Lymphosarkom und Morbus Hodgin, sowie Stauung im Pfortadergebiet vor allem bei Leberzirrhose (Bürger und Habs), Hormonveränderungen, Gifteinfluß und Infektionen können die Fettresorption erheblich stören.

2. Methoden zur Bestimmung des Fettstoffwechsels

21. Herkömmliche Methoden ohne Verwendung radioaktiver Isotope

Da der weitaus größte Teil der Fettstoffwechselstörungen sicherlich durch Resorptions- bzw. Absorptionsschäden verschiedener Ursache, sowie durch Störungen der Darmmotilität hervorgerufen wird, gehört die *Faecesuntersuchung* noch heute zu den wichtigsten Routinemethoden der Klinik.

Fettbestandteile lassen sich makroskopisch durch Oberflächenbeurteilung des Stuhles und seine Konsistenz diagnostizieren, während man mikroskopisch eine Aufteilung in Neutralfett, Fettsäuren und Kalkseifen vornehmen kann. Normalerweise werden nur Kalkseifen in geringer Menge im Stuhl nachgewiesen. Neutralfett weist auf eine Lipasestörung hin, freie Fettsäuren sind Ausdruck einer Resorptionsstörung bei ausreichender Fermentaktivität.

Diese rein optisch gewonnenen Daten können durch qualitativ und quantitativ-chemische Analysen ergänzt werden. *Stoffwechselbilanzuntersuchungen* in Form der „Fettbalance", bei denen der Stuhlfettgehalt bevorzugt durch Ätherextraktion bestimmt wird, dienen der quantitativen Ermittlung einer Absorptionsstörung. Sie werden vorwiegend zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen herangezogen. Nachteile dieser Methoden sind neben der komplexen Natur und der langen Durchführungsdauer relativ beträchtliche Fehlerquellen. So braucht das nachgewiesene Faecalfett nicht insgesamt vom gegebenen Nahrungsfett zu stammen. Sperry (1929) hat nachgewiesen, daß bis zu 40 Prozent des Faecalfettes von Bakterien synthetisiert

wird. Andererseits können auch von der Darmmucosa Lipide aktiv in den Dünndarm sezerniert werden (Sperry und Angevine, 1932). Lewis und Partin (1954) führten Fettbalancestudien an erwachsenen Versuchspersonen bei fettfreier Diät durch, die ein Maximum von 25 mg Fettsäure/die enthielt. Unter diesen Bedingungen erreichte die tägliche Ausscheidung von Lipid etwa 2 g. Diese Tatsache spricht ebenfalls für die Annahme, daß ein Teil des Faecalfettes die Exkretion der intestinalen Mucosa repräsentiert. Auch Tidwell u. a. (1956) konnten zeigen, daß ein beträchtlicher Lipidbetrag während der Periode der Fettabsorption in den Verdauungstrakt ausgeschieden wird und teilweise wieder rückresorbiert werden kann.

Diese *direkten* Absorptionsmessungen, zu denen auch die „Cori-Technik" des Tierversuches zählt, können zudem in Bezug auf Faecalfettanalyse nicht zeigen, welche Komponenten des Gemisches der Nahrungsfette selektiv aufgenommen und welche verworfen werden. Um die Ausnutzungsminderung der Nahrungsbestandteile zu bestimmen, kann man mit der *Stuhlkalometrie* durch ein- oder mehrmaliges Ermitteln des Stuhlbrennwertes in vielen Fällen die umständliche Bilanzuntersuchung umgehen.

Die *indirekten* Methoden der Absorptionsuntersuchungen messen fast ausschließlich die nach der Resorption aus dem Verdauungstrakt im Blut erscheinende Fettrate (Tidwell u. a., 1956). Ein gebräuchlicher Test ist die *Fettresorptionsprobe* nach Bürger, bei der aus der vorhandenen oder nicht vorhandenen lipämischen Trübung des Blutserums nach oraler Gabe in Öl gelösten Cholesterins ein orientierender Einblick in die gestörte Fettresorption gewonnen wird.

Da die Aufnahme des fettlöslichen Vitamin A eng mit den Nahrungsfetten verbunden ist, gewährt auch die *Vitamin-A-Belastungsprobe* einen Einblick in die Verdauung und Resorption dieser Nahrungsbestandteile. Die Resorption dieses Vitamins ist außer von seinem Verteilungszustand noch vom Vorhandensein von Galle im Darm abhängig, deren Fehlen zu einer hochgradigen Hemmung der Vitaminaufnahme führt. Gardner (1956) untersuchte die drei- und fünfstündigen Blutproben nach Gabe von 300 000 Einheiten Vitamin A an Personen mit Malabsorptionssyndrom. Er fand einen erniedrigten Blutserumspiegel von 32 γ/100 ccm ± 12 γ gegenüber 42 γ/100 ccm ± 13 γ

bei Normalpersonen (Messung mit der Carr-Price-Reaktion nach der Methode von Consolazio). Die gleichzeitig durchgeführten Fettbalancestudien zeigten ebenfalls erniedrigte Werte an. Zur Schätzung der Resorptionsleistung für Neutralfett können die *Chylomikronen* im Dunkelfeld nach einer Testmahlzeit mikroskopisch ausgezählt werden. Die Ergebnisse der einfacheren nephelometrischen Trübungsmessung des Serums nach Jobst sollen den Zählungswerten der Chylomikronen parallel gehen (Henning).

Auf eine nicht unwesentliche Rolle, die der Darmmotilität im Aufarbeitungsprozeß der Fette zukommt, wurde schon hingewiesen. Mit der Bestimmung der *Gesamtpassagezeit* unter Verwendung von Karmin oder Kohlegranulat in einer Gelatinekapsel wird die mechanische Transportleistung des Magen-Darm-Traktes erfaßt, während die *Röntgenuntersuchung* mit Bariumbrei spezifischere Angaben über die Motorik der einzelnen Darmabschnitte vermittelt.

22. Methoden mit Anwendung radioaktiver Isotope

Die Einführung der radioaktiven Isotope gab der Stoffwechselforschung einen großen Aufschwung. Chemische Verbindungen konnten jetzt in idealer Weise „markiert" werden, ohne daß sich dadurch die chemischen Eigenschaften von Substanzen änderten. Neben der Verwendung der Isotope bei spezifischen Fragen der Biochemie des Intermediärstoffwechsels wie z. B. dem Mechanismus von Enzymreaktionen, bezeichnet das von irgendeinem Organismus aufgenommene Isotop als „tracer" oder „Leitisotop" grundsätzlich den Weg, den die markierte Substanz im Stoffwechsel durchläuft. Damit werden wichtige Feststellungen über Aufnahme, Verteilung, Transport und Ausscheidung von Stoffen im Organismus und in seinen verschiedenen Geweben gewonnen.

Radioaktives C^{14} (Halbwertszeit 5600 a) fand bei der Aufklärung des intermediären Fettstoffwechsels, sowie bei Fettabsorptionsuntersuchungen ausgedehnte Anwendung (Mead, Fillerup, 1957; Hanahan, Blomstrand, 1956; Tidwell u. a., 1956; Schwabe u. a., 1962.)

Für klinische Absorptionsmessungen wurde in den letzten Jahren

das radioaktive Jod in Form des J-131 und J-132 in immer größerem Umfange verwendet. Sowohl Albumin als auch ungesättigte Fette lassen sich leicht mit diesen Atomen markieren. Die Halbwertszeiten von 8,0 d bzw. 2,26 Std. sind für die Untersuchungen relativ günstig. Stanley und Thannhauser (1949) untersuchten als erste die Verwertbarkeit von oralen Gaben eines J-131-markierten Neutralfettes für intestinale Absorptionsmessungen. Durch Messung der Blutradioaktivität in bestimmten Zeitintervallen konnten sie charakteristische Absorptionskurven bei normaler Verwertung von physiologischen Lipidbeträgen gewinnen. Gleichzeitig stellten sie fest, daß 50—73 Prozent des oral zugeführten Fettes in einem Zeitraum von 24 Stunden aufgespalten wird. Baylin u. a., Shingleton u. a. (1955) betrachteten den Anstieg des Blutradioaktivitätsniveaus ebenfalls als eine Funktion der Zeit. Sie legten aber die röntgenologisch festgestellte regelrechte Magenentleerung für die richtige Einschätzung der gefundenen Werte fest. Chears und Ruffin (1955, 1957, 1958) führten ausgedehnte Studien mit J-131-Triolein, einem jodierten Glyceryltrioleat, durch und bestimmten neben der Blutradioaktivität die Aktivitätsrate im Stuhl. Die Daten dieser Teste und 36 Wiederholungsbestimmungen zeigten, daß die gebräuchliche Dosierung, das Gewicht des Patienten und die Magenentleerungszeit keinen fundamentalen Effekt auf die Genauigkeit der Untersuchungen haben.

Pankreaserkrankungen (akute oder chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom, fibrozystische Erkrankungen, Pankreatektomie), chirurgische Eingriffe am Gastrointestinaltrakt (Vagotomie, Billroth I und II, subtotale Gastrektomie u. a.), Störungen im Magen-Darmbereich (Sprue, regionale Ileitis und Enteritis, Whippelsche Erkrankung, idiopathische Steatorrhoe) sowie andere metabolische Erkrankungen (essentielle Hypercholesterinämie, Coronarsklerose, Fettsucht) wurden mit markiertem J-131-Neutralfett und J-131-markierter Ölsäure auf ihre Auswirkungen hinsichtlich der Fettresorption geprüft. Shingleton u. a. (1955) konnten an pankreatektomierten Hunden und bei Menschen mit chronischen Pankreaserkrankungen nach Gaben von markiertem Protein und Fett deutlich verminderte Blutradioaktivitätswerte nachweisen. Das radioaktive Fett zeigte die Verdauungs- und Absorptionsminderung besser als das markierte Protein an. Gabe von

Gallensalzen und Pankreasextrakt zu der Testsubstanz erhöhte die Blutradioaktivitätswerte (Shingleton u. a. 1957). Bei Magenresektion vom Typ Billroth I und II, Vagotomie und Gastroenterostomie wurde nach Gabe von markiertem Neutralfett die Blutradioaktivität signifikant niedriger und die Faecesaktivität höher als normal gefunden (Ruffin u. a. 1956; Baylin u. a. 1957; Shingleton u. a. 1957), während die Blut- und Stuhlaktivitäten bei Verwendung eines Ölsäuretestmahles in 2/3 der Fälle normal war (Shingleton u. a. 1957). Whippelsche Erkrankung, Sprue, regionale Enteritis, Ileitis terminalis zeigten erniedrigte Blutradioaktivitätswerte (Ruffin u. a. 1956, 1958; Baylin u. a. 1957; Duffy und Thurner 1958; Berkowitz u. a. 1959; Reith u. a. 1961) und erhöhte Aktivitäten in den Faeces. Indessen waren bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (Diarrhoen) und Ulcus duodeni die Werte normal (Ruffin u. a. 1956; Baylin u. a. 1957; Berkowitz und Sklaroff 1957).

Differentialdiagnostisch versuchte man am gleichen Patienten einen Test sowohl mit markiertem Fett als auch mit markierter Ölsäure auszunutzen. Abnormale Fettresorption bei normaler Ölsäureresorption soll für Malabsorption auf pankreatischer Grundlage, abnormale Resorption von Fett und Ölsäure für eine Sprue sprechen (Reemtsma 1957).

Aktan und Klotz (1958), Sandberg u. a. (1960) untersuchten die J-131-Toleranzkurven bei Personen mit Diabetes mellitus. Sandberg konnte bei Diabetikern unter 60 Jahren mit aufzeigbarer Neigung zu arteriosklerotischen Komplikationen eine erhöhte Gesamtblutaktivität feststellen. Weniger abweichend waren die Kurven von Diabetikern unter 60 Jahren ohne Neigung zu arteriosklerotischen Veränderungen, während Diabetiker dieser Gruppe über 60 Jahren einen dem von Normalpersonen ähnlichen Kurvenverlauf zeigten. Aktan und Klotz fanden bei allen unkomplizierten diabetischen Fällen normale Faecalfettwerte.

Likoff u. a. (1958) erhielt bei Untersuchung von Patienten mit Coronarsklerose und Hypercholesterinämie nach Gabe eines J-131-Triolein-Testmahles erhöhte Gesamtblut- und Blutlipidradioaktivitäten, die noch nach 24 Stunden nachweisbar waren. Diese Feststellungen konnten durch Seller u. a. (1958) und Berkowitz u. a. (1959) bestätigt werden.

Auch bei Lebererkrankungen kann es zu Abweichungen der Bluttoleranzkurven von der Norm kommen. Berkowitz und Sklaroff (1957) berichten über deutlich erniedrigte Aktivitätskurven bei extrahepatischem Block und Ikterus. Ein Leberparenchymschaden mit Ikterus führte zwar zu etwas höher liegenden Kurven, im Vergleich zur Norm waren aber auch diese immer noch erniedrigt, während bei Patienten mit Zirrhose ohne ikterische Erscheinungen die Blutradioaktivitätskurven normal ausfielen.

Abschließend sei noch die Doppelmarkierungsmethode von Lubran und Corsini (1958) erwähnt, die in letzter Zeit durch Höfer u. a. (1963) modifiziert wurde. Hier wird der zeitliche Zwischenraum, der bei der Anwendung von markiertem Fett und markierter Ölsäure am gleichen Patienten eingehalten werden mußte und oft durch die inzwischen geänderten Resorptionsbedingungen keine verwertbaren Ergebnisse brachte, ausgeschaltet und der diagnostische Wert dieser Untersuchung, insbesondere bei Pankreaserkrankungen, beträchtlich erhöht.

3. Fettstoffwechsel und Karzinom

Obwohl morphologische Untersuchungen das Fundament für die Krebsforschung gelegt haben, konnten bis heute keine krebsspezifischen morphologischen Eigenschaften der Karzinomzellen nachgewiesen worden. Auch die rein „animalische" Physiologie (K. H. Bauer) leistete keinen wesentlichen Beitrag zum Krebsproblem. Jedoch bestehen enge Beziehungen zwischen malignen Tumoren und der Physiologie des Blutes, des Kreislaufs, der Atmung und des Betriebs- und Erhaltungsstoffwechsels. Wahre Einblicke können nur durch vergleichende Untersuchungen zwischen normalen, gutartigen und bösartigen Geschwulstgeweben gewonnen werden. Hier sind bisher in Vollständigkeit nur wenige verwertbare Ergebnisse bekannt, weil durch unterschiedliches Material und unterschiedliche Methode zuweilen beträchtliche Fehlerquellen entstehen.

31. Chemie und Stoffwechsel der Karzinomgewebe

Tumoren, insbesondere rasch wachsende Tumoren, sind ärmer an Trockensubstanz und reicher an Wasser. Ihr Gesamtaschengehalt ist erhöht (Letterer 1959). Der Lipoidgehalt der Tumorgewebe wird unterschiedlich angegeben (K. H. Bauer, 1963). Weder der Gehalt an Gesamtlipoid und Phosphatid noch an Fettsäuren ist krebsspezifisch. Rasch wachsende Geschwülste enthalten anscheinend mehr Phosphorlipoide als Normalgewebe (Letterer, 1959). Die unverseifbaren Anteile der Lipoide zeigen nach Cholesterinentfernung keine eindeutigen Unterschiede gegenüber der Norm. Der Cholesteringehalt maligner

Tumoren wird übereinstimmend als erhöht angegeben. Diese Erhöhung besteht sowohl gegenüber dem Muttergewebe als auch gegenüber gutartigen Geschwülsten gleicher Herkunft. Bürger und Plötner (1941) fanden in Lebermetastasen den Cholesteringehalt höher als im umgebenden Lebergewebe. Jowett (1931) konnte im Uterusmuskel einen Gesamtcholesteringehalt von 0,788 Prozent (berechnet auf Trockengewicht), im Uterussarkom einen Gesamtcholesteringehalt von 1,667 Prozent nachweisen. Bierich und Lang (1936) stellten bei operativ entfernten menschlichen Karzinomen eine direkte Beziehung zwischen der Bösartigkeit der Geschwulst, gemessen an der Lebensdauer der Kranken, und der zunehmenden Höhe des Gesamtcholesterins fest. K. H. Bauer (1963) weist darauf hin, daß diese Befunde Ausdruck des großen Zellreichtums gewisser Tumoren gegenüber stromareichen Geschwülsten, deren Bindegewebe nur wenig Cholesterin enthält, sein können.

In der Cholesterinfraktion überwiegen im allgemeinen die Ester das freie Cholesterin. Das Verhältnis zwischen Cholesterin und Phospholipoiden scheint für einzelne Tumorarten relativ konstant zu sein. Die Phosphatide nehmen mit der Zunahme von Cholesterin ab. (Letterer, 1959). So scheint das im Zelleben so bedeutende Cholesterin im Stoffwechsel der Krebszellen eine wichtige, wenn auch noch nicht völlig klargestellte Rolle zu spielen (K. H. Bauer, 1963).

Durch Untersuchungen mit Octanoat-1-C^{14}, -7-C^{14} und Butyrat-1-C^{14} konnten Chapmann, Brown u. a. (1954) nachweisen, daß der Abbau der Fettsäuren in Neoplasmen über den normalen Weg der β-Oxydation verläuft. Weinhouse, Allen und Millington (1953) ermittelten, daß der Abbau besonders der niedermolekularen Fettsäuren in normalen Zellen schneller als in Tumorzellen abläuft.

Eine Analyse des Stoffbestandes der Geschwulstgewebe kann nur eine verhältnismäßig beschränkte Einsicht in das Wesen eines Tumors vermitteln. Nach K. H. Bauer (1963) münden die chemischen Ergebnisse der letzten 30 Jahre in die Erkenntnis, daß die Besonderheiten des Krebsgeschehens in den von den Wirkstoffen (Vitamine, Hormone, Enzyme) beeinflußten Gebieten des Stoffwechsels zu suchen sind. Die Lipasen sind im Geschwulstgewebe nicht vermehrt, die lipatischen Wirkungen gegenüber Normalgeweben eher herabgesetzt (Letterer,

1959). Lipaseuntersuchungen von Bernhard und Köhler, fußend auf den Vorarbeiten von Rona, ergaben die Vermehrung einer atoxylresistenten Lipase bei 80 Prozent aller Karzinomträger, welche nach der Radikaloperation schwand. Eine diagnostische Bedeutung kommt diesem Phänomen jedoch nicht zu, da sich Lipasezunahmen auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen finden. Greenstein (1945) ermittelte im Tumorgewebe qualitativ die gleichen Enzymraten wie die der Normalgewebe. Unsere Erkenntnisse speziell auf dem Gebiete der Chemie und des Stoffwechsels der Karzinomgewebe sind also im ganzen noch recht spärlich und unvollständig. Eine Klärung des „ens malignitatis" (K. H. Bauer, 1963) ist auch auf fermentchemischem Weg bis heute noch nicht möglich.

32. Rückwirkungen von Karzinomen auf den Organismus

Das Karzinom kann durch die Stoffwechselprodukte der lebenden Krebszellen selbst und durch Giftstoffe aus dem Tumorzerfall im Sinne einer Intoxikation auf den Gesamtorganismus einwirken. Die allgemeine Abmagerung, der sichtbare Kräftezerfall, die sekundäre Anämie und das Nachlassen des Gewebsturgors, also die Krebskachexie, muß in diesem Sinne gedeutet werden. Sie ist somit nichts Krebsspezifisches (K. H. Bauer, 1963). Schon F. Müller (1889) zeigte, daß die Stoffwechselbilanz Krebskranker trotz normaler Nahrungsaufnahme dauernd negativ bleibt. Graefe (1928) berichtet über eine Grundumsatzsteigerung bei Karzinomkranken auch ohne direkte Schilddrüsenbeteiligung in 50—75 Prozent der Fälle bis auf + 47 Prozent. Greenstein u. a. konnten feststellen, daß der Verlust des Körpergewichtes von Tumorträgern mit dem Schwund der Gesamtkörperlipide verbunden ist. Dieser Gewichtsverlust ist nicht nur auf die Anorexie zurückzuführen (Steward und Begg). Trotz des Lipidverlustes beobachtete Posner (1958) an Tumorratten eine markante Hyperlipämie, wenn der Tumor 10 Prozent des Gesamtkörpergewichtes überschritt. Er studierte die Absorption von J-131-markierten Triglycerid an Ratten mit Walker-Karzinom 256. Der Fettbetrag der aus dem Ductus thoracicus gewonnenen Lymphe dieser Ratten war signifikant niedriger als der

Fettgehalt der Lymphe von gleich gefütterten Kontrolltieren. Daher mußte die Hyperlipämie der Tumorratten ihre Ursache in einer endogenen Fettmobilisation haben. Begg und Lotz (1956) führen die Hyperlipämie teilweise auf eine festgestellte Verminderung des „clearing factor" bei Tumorratten zurück. Stewart und Begg (1953) bewiesen, daß der Verlust von Stickstoff und Fettsäuren nicht durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme verhindert werden kann.

Nur ausnahmsweise kommt es, als Folge einer Metastasierung in eine für den Stoffwechsel bedeutungsvolle Gegend—Hypophyse, Infundibulargegend (Wohlwill)—, auch bei langdauernder Krebskrankheit umgekehrt zu einer „paradoxen Fettsucht" (Mathias) oder zu einer „anoxämischen Fettsucht" wie sonst auch bei schweren Anämien (Mathias, 1931).

So erscheint die eingangs erwähnte Krebskachexie auch aus der Sicht des Fettstoffwechsels ursächlich sehr komplexer Natur zu sein. Der Stoffwechselmechanismus, der zum Verfall der Gesamtkörpersubstanz der Tumorkranken führt, ist in seinen Einzelheiten bis heute noch nicht aufgeklärt.

4. Aufgabenstellung

Die Arbeiten von Stanley und Thannhauser (1949) über die Verwertbarkeit von oralen Gaben eines J-131-markierten Neutralfettes für intestinale Absorptionsmessungen, waren Anlaß für eine Vielzahl von Untersuchungen mit J-131-Triolein über die intestinale Absorptionsfähigkeit, insbesondere für Neutralfette, bei verschiedenen Erkrankungen. Reith, Williams und Thomas (1951) untersuchten neben Patienten mit idiopathischer Steatorrhoe, Ileitis terminalis, postpankreatischer und postgastrektischer Steatorrhoe, die die Ergebnisse anderer Autoren im wesentlichen unterstrichen, auch Träger maligner Neoplasmen und Patienten mit Depression und Angstzuständen. Sie führten Blut- und Faecesbestimmungen durch. Die Blutradioaktivitätskurven wurden von ihnen „Fettmanipulationskurven" genannt, da sie den kinetischen Balancestatus zwischen der Fettabsorption in das Blut einerseits und dem Verschwinden des Fettes aus dem Blut andererseits dokumentieren und daher als Reflexion der „Gesamtfettmanipulation" betrachtet werden können. Bei Personen mit malignen Neoplasmen und solchen mit Depressions- und Angstzuständen wurde zwar eine normale Fettabsorption, verdeutlicht durch normale Faecesaktivitäten, jedoch verminderte „Fettmanipulationskurven" gefunden. Auch die Versuche von Posner (1958) hatten gezeigt, daß Tumorratten nach Gabe von J-131-Triolein einen signifikant niedrigeren Fettgehalt in der Lymphe aufwiesen als gleichgefütterte Kontrolltiere (s. o.). Reith u. a. leiteten ihre Aussage über die erniedrigten „Manipulationskurven" aus den Untersuchungen von nur 12 Patienten mit malignen Neoplasmen und sieben Kranken mit Depressions- und Angstzuständen ab. Es erschien deshalb notwendig und wünschens-

wert, diese für das Gesamtgeschehen einer Tumorerkrankung wichtige Stoffwechselsituation an einem großen Krankengut so zu überprüfen, daß statistisch signifikante Aussagen möglich sind. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, ob auch innerhalb der verschiedenen Karzinomträger signifikante Abweichungen in bezug auf unterschiedliche Blutabsorptionskurven vorhanden sein können.

Bei den Vorversuchen hatte es sich ergeben, daß der Faktor des Blutvolumens bei der Bestimmung der Blutabsorptionskurven eine entscheidende Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse erlangt. Dieses besonders, weil die klinische Erfahrung zeigt, daß gerade Tumorkranke in Hinblick auf ihr Blutvolumen erhebliche Abweichungen von der Norm zeigen (Scholer, 1964), die unter Umständen eine völlige Verfälschung der Bewertung der Fettstoffwechselsituation bedingen können. Es wurde deshalb gerade diesem Faktor eine besondere Aufmerksamkeit auch in bezug auf die angewandte Untersuchungs- und Meßmethode gewidmet.

5. Eigene Untersuchungen

51. Blutvolumenbestimmungen

511. Material

5111. J-131-Serumalbumin (RIHSA)

Die Markierung von Humanalbumin mit J-131 hat sich als besonders einfach und für Blutvolumenbestimmungen vorteilhaft erwiesen. Studien in vitro zeigen, daß das Jodalbumin chemisch stabil ist. Die physikalischen Eigenschaften werden durch die Jodination nicht wesentlich geändert. In vivo kann man beweisen, daß sich nach kompletter Mischung des Trägervehikels mit dem Plasma innerhalb einer bestimmten Zeit ein Plateau des J-131-Serumalbumin im Blut einstellt. (Crispell u. a. 1960). Nach 24 Stunden sind noch annähernd 55 — 65 Prozent des markierten Albumins im zirkulierenden Blut vorhanden (Aust u. a. 1951). Die Aufnahme des injizierten Jodalbumin durch Schilddrüse und Leber ist gering. Im Gegensatz zu den früher verwendeten Farbstoffverdünnungsmethoden (Evans blue u. a.) können unter Beachtung der jeweiligen Strahlenmenge kurz aufeinanderfolgende Wiederholungsbestimmungen des Blutvolumens mit J-131-Serumalbumin durchgeführt werden (Crispell u. a. 1960).

5112. Meßgerät

Die Bestimmungen wurden mit dem „Volemetron" der „Atomium Corporation" Waltham, Mass., USA durchgeführt.

Zubehör: Plastikspritzen mit Kanülen zur Blutentnahme, J-131-Serumalbumin in einer Plastikspritze zur Verwendung für das „Volemetron" gebrauchsfertig präpariert, zwei Vergleichsröhrchen.

Die Berechnung des Blutvolumens erfolgt durch die Gleichung:

$$V = \frac{N \quad \text{(Betrag der injizierten Testsubstanz)}}{n \quad \text{(Konzentration der Testsubstanz in der Probe)}}$$

in drei Stufen:

a) Berechnung von N^1 (Speicherung der Testdosis)
b) Berechnung von N^2 (Messung der Restmenge in der Spritze)
c) Berechnung von n (Vergleich der Aktivitäten im Blut vor und nach Injektion)

512. Methode

Die Tauglichkeit des in der Plastikspritze befindlichen J-131-Serumalbumin (RISHA), das für die Blutvolumenbestimmung eine notwendige Radioaktivität innerhalb der Grenzen von 1,4 — 5 Mikrocurie enthalten muß, wird vom Apparat geprüft und der Wert elektronisch gespeichert.

Nach Entnahme von ca. 10 ccm Blut aus der Armvene des zu untersuchenden Patienten wird die ausgemessene J-131-Serumalbuminlösung durch die an der Punktionsstelle belassene Kanüle injiziert. Danach erfolgte die Aktivitätsmessung der in der Injektionsspritze und -kanüle, sowie im verwendeten Tupfer verbliebenen markierten Restsubstanz. Das „Volemetron" subtrahiert diesen Betrag von der ersten Messung, korrigiert beide Schritte um den „background" und speichert den berechneten Nettobetrag der injizierten Substanz.

Nunmehr Auffüllung des Vergleichsröhrchens I mit dem entnommenen Blut bis zum Eichstrich. Zehn Minuten nach Injektion des radioaktiven Materials nochmals Entnahme von ca. 10 ccm Blut aus der Kubitalvene des anderen Armes und Auffüllung des Vergleichsröhrchens II.

Durch vergleichende Messung, Korrektion des „background" wird vom „Volemetron" das Ergebnis

N : n = V vollautomatisch berechnet und in Millilitern auf einer Skala angegeben.

Sind die Vergleichsröhrchen exakt bis zum markierten Rand gefüllt, so bestimmen die Detektoren ein Volumen, welches innerhalb ± 0,5 Prozent konstant ist. Die Blutentnahme zehn Minuten nach der Injektion des radioaktiven Serumalbumin gewährleistet eine ausreichende Verteilung der radioaktiven Substanz im Blut (Williams und Fine, 1961).

513. Krankengut

Die bei Tumorkranken möglichen Blutvolumenschwankungen sollten geprüft werden, um einen brauchbaren Wert für die durchzuführenden J-131-Trioleinmessungen zu gewinnen. Mit dem Ziel, die Schwankungsbreite der Volumina möglichst genau zu erfassen, wurde das Blutvolumen bei fünf normalgewichtigen, 18 übergewichtigen und 20 untergewichtigen Geschwulstkranken bestimmt und in Relation zum Körpergewicht gesetzt: Angabe in Prozent Körpergewicht.

Ergebnisse

Blutvolumenbestimmungen

Name	Größe (m)	Gewicht (kg)	Blut-volumen	Prozent des Körpergew.
1. Weber,M.	1,65	66,5	5,95	8,95
2. Weber,O.	1,63	46	5,15	11,2
3. Maier, Ch.	1,52	45	3,5	7,77
4. Gmainer,J.	1,67	47	4,9	10,4
5. Grothe, K.	1,78	66	6,2	9,4
6. Schätzle, H.	1,67	85	5,5	6,47
7. Glöckl, H.	1,80	80	7,6	9,5
8. Glöckl, H.	1,80	80	7,8	9,75
9. Klein, M.	1,61	69,5	5,4	7,77
10. Kuhn, G.	1,59	70	5,9	8,44
11. Gentzler, G.	1,65	64	7,5	11,7
12. Tag, M.	1,59	70	5,8	8,3
13. Rilli, Th.	1,60	69	4,8	6,96
14. Hepperle, C.	1,71	69,5	6,0	8,65
15. Uhl, J.	1,71	100	6,1	6,1
16. Cocceljus, H.	1,66	61	6,2	10,15
17. Stoll, Ch.	1,69	51	4,8	9,41
18. Saile, E.	1,61	93	5,85	6,3
19. Strobel, Jos.	1,66	59	6,4	10,85
20. Wester, W.	1,72	63	5,4	8,57
21. Neth, E.	1,58	95	6,95	7,31
22. Weiss, E.	1,59	55	4,3	7,82
23. Wuschke, R.	1,70	72	5,8	8,05
24. Maier, F	1,68	89	7,0	7,87
25. Hofer, K.	1,66	43	4,7	10,92
26. Klotz, K.	1,54	54	4,8	8,9
27. Langer, G.	1,74	79	6,5	8,23
28. Wosserek, J.	1,54	50	4,3	8,6
29. Broszeit, K.	1,73	89,5	9,9	11,06
30. Baiker, A.	1,60	66	4,9	7,43
31. Eberle, Th.	1,64	60	5,6	9,35
32. Lorenz, K.	1,58	48	3,6	7,5
33. Ambrosius, A.	1,61	51	4,4	8,63
34. Kramer, F.	1,79	79	5,8	7,34
35. Strauss, R.	1,66	77	5,6	7,28
36. Class, H.	1,72	72,5	6,5	8,97

Name	Größe (m)	Gewicht (kg)	Blut-volumen	Prozent des Körpergew.
37. Schneider, K.	1,62	94	6,7	7,13
38. Walz, J.	1,75	50	6,0	12,0
39. Burkhardt, R.	1,63	55	4,5	8,2
40. Kaeber, A.	1,83	93,5	7,1	7,6
41. Hirschle, G.	1,67	79,5	5,6	7,05
42. Solava, J.	1,74	53	5,2	9,8
43. Goldmann, H.	1,65	46,0	3,5	7,61
			Mittelwert:	8,63 %

Blutvolumen

Aufteilung in Norm-, Über- und Untergewicht

a) Normalgewicht

Name	Größe (m)	Gewicht (kg)	Blut-volumen	Prozent des Körpergew.
1. Klotz	1,54	54	8,90	79,2100
2. Glöckl	1,80	80	9,50	90,2500
3. Glöckl wdh.	1,80	80	9,75	95,0625
4. Kramer	1,79	79	7,34	53,8756
5. Class	1,72	72,5	8,97	80,4609
			44,46 : 5	398,8590
			= 8,89 ± 0,84	

b) Übergewicht

Name	Größe (m)	Gewicht (kg)	Blut-volumen	Prozent des Körpergew.
1. Weber	1,65	66,5	8,95	80,1025
2. Schätzle	1,67	85	6,47	41,8609
3. Klein	1,61	69,5	7,77	60,3729
4. Kuhn	1,59	70	8,44	71,2336
5. Tag	1,59	70	8,30	68,8900
6. Ubl	1,71	100	6,10	37,2100
7. Saile	1,61	93	6,30	39,6900
8. Neth	1,58	95	7,31	53,4361
9. Weiss	1,49	55	7,82	61,1524

Name	Größe (m)	Gewicht (kg)	Blut-volumen	Prozent des Körpergew.
10. Wuschke	1,70	77	8,05	64,8025
11. Maier	1,68	89	7,87	61,9369
12. Langer	1,74	79	8,23	67,7329
13. Broszeit	1,73	89,5	11,06	122,3236
14. Daiker	1,60	66	7,43	55,2049
15. Strauss	1,66	77	7,28	52,9984
16. Schneider	1,62	94	7,13	50,8369
17. Kaeber	1,83	93,5	7,60	57,7600
18. Hirschle	1,67	79,5	7,05	49,7025
19. Rilli	1,60	69	6,96	48,4416
			146,12 : 19	1145,6886
			= 7,69 ± 1,15	

c) Untergewicht

Name	Größe (m)	Gewicht (kg)	Blut-volumen	Prozent des Körpergew.
1. Weber	1,63	46	11,20	125,4400
2. Maier	1,52	45	7,77	60,3729
3. Gmainer	1,67	47	10,40	108,1600
4. Grothe	1,78	66	9,40	88,3600
5. Gentzler	1,65	64	11,70	136,8900
6. Hepperle	1,71	69,5	8,65	74,8225
7. Cocceljus	1,66	61	10,15	103,0225
8. Stoll	1,69	51	9,41	88,5481
9. Strobel	1,66	59	10,85	117,7225
10. Wester	1,72	63	8,57	73,4449
11. Hofer	1,66	43	10,92	119,2464
12. Wosserek	1,54	50	8,60	73,9600
13. Eberle	1,64	60	9,35	87,4225
14. Lorenz	1,58	48	7,50	56,2500
15. Ambrosius	1,61	51	8,63	74,4769
16. Walz	1,75	50	12,00	144,0000
17. Burckhardt	1,63	55	8,20	67,2400
18. Solava	1,74	53	9,80	96,0400
19. Goldmann	1,65	46	7,61	57,9121
			180,71 : 19	1753,3313
			= 9,51 ± 1,27	

a) Karzinomkranke mit Normalgewicht:
mittleres Blutvolumen 8,89 ± 0,84 Prozent des Körpergewichtes
b) Karzinomkranke mit Übergewicht:
mittleres Blutvolumen 7,69 ± 1,15 Prozent des Körpergewichtes
c) Karzinomkranke mit Untergewicht:
mittleres Blutvolumen 9,51 ± 1,27 Prozent des Körpergewichtes.

Es zeigt sich, daß augenscheinlich der Reduktion des Körpergewichtes als Ausdruck eines Einflusses der bösartigen Geschwulst auf den Gesamtstoffwechsel (s. o.) nicht im gleichen Maße die Verminderung des Blutvolumens folgt.

Vielmehr haben Kranke mit malignen Neoplasmen und Neigung zur Tumorkachexie deutlich eine Tendenz zu positiven Abweichungen vom Sollwert des Blutvolumens. Hingegen weisen Kranke mit Übergewicht im Vergleich zu ihrer Körpermasse ein normales oder leicht vermindertes Blutvolumen auf.

Scholer (1964) fand bei untergewichtigen Kranken mit Morbus Hodgkin + 28 Prozent, Magenkarzinom und Lebermetastasen + 58 Prozent, bösartigen Blasenpapillon + 50 Prozent und bei Magenkarzinom, Kachexie und Exsikkose sogar + 104 Prozent Abweichung vom Sollwert. Die Angaben stimmen mit unseren Aussagen überein.

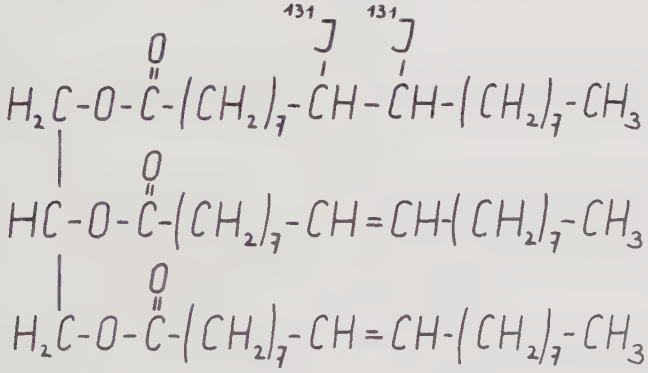
Deshalb erschien es ratsam, für die Absorptionsuntersuchungen mit J-131-Triolein bei Trägern maligner Tumoren nicht den Werten von Ruffin, Berkowitz, Shingleton, Likoff u. a. zu folgen, die sieben bzw. 7,2 Prozent des Körpergewichtes als Blutvolumen veranschlagen. In unsere Berechnungen geht vielmehr das Blutvolumen mit acht Prozent des Körpergewichtes, in Übereinstimmung mit den Angaben von Hegemann (9,1 Prozent), Vetter und Veall (8 Prozent), Letterer (7,7 Prozent) Rein (7—8 Prozent) ein.

52. J-131-Triolein-Test

521. Material

5211. J-131-Triolein

ist ein mit J-131 markiertes Glyceryltrioleat, bei Raumtemperatur eine klare, farblose, ölige Lösung. Es ist mit eßbaren neutralen Ölen mischbar und kann in Lösung mit diesen aufbewahrt werden. Das Jod ist in der Substanz an einer Doppelbindung C^9—C^{10} gehalten.



TRIOLEIN - ^{131}J

POSITION + ZAHL DER JODATOME WILLKÜRLICH GEWÄHLT

Die C-J-Bindung ist bei Körpertemperatur, in Magen- und Duodenalsaft, Pepsin, Pankreatin und physiologischer Kochsalzlösung stabil (Balint u. a., 1960). Weniger als zwei Prozent lose gebundenes Radiojodid läßt sich auf chromatographischem Wege isolieren.

Nach Lakshiminarayana enthällt J-131-Triolein keine freien Fettsäuren. Der Beweis hierfür konnte durch den unbedeutenden Säurewert, das chromatographische Auswaschungsmuster von J-131-Ölsäure und durch das infrarote Spektrum erbracht werden. Die Carboxyl-

esteranalyse und das Infrarotspektrum zeigten, daß keine Ester in der markierten Ölsäure vorhanden sind. Durch Extraktion mit wasserhaltigem Kaliumjodid wurde nur ein unbedeutender Gehalt an anorganischem Jodid in der markierten Verbindung nachgewiesen.

Das radioaktive Jod zirkuliert nach der Aufnahme ins Blut in zwei Fraktionen:

a) die Fettfraktion, welche im Transport als Lipoprotein vorliegt, überschreitet nicht 50 Prozent der Gesamtaktivität

b) eine zweite Fraktion entsteht durch die Absplitterung aus der Jod-Fettsäureverbindung während des Umbaues und der Utilisation. Die Konzentration dieser anorganischen Fraktion hängt von der Utilisationsrate und der Geschwindigkeit der renalen Exkretion ab (Likoff, 1958).

Van Handel und Zilversmit (1958) ermittelten durch chemische Untersuchungen, daß J-131-markiertes Triolein, i.v. als Emulsion gegeben, das Blut im gleichen Betrag wie Neutralfett verläßt. Das anfänglich im Blut nachweisbare J-131 ist nicht dialysierbar (Ruffin u. a., 1956), aber schon innerhalb weniger Stunden ist die anorganische J-131-Fraktion für den größten Teil der gemessenen Plasmaaktivität verantwortlich (Beres u. a., 1957). Das bedeutet, daß J-131 als Markierungssubstanz geeignet, für Untersuchungen über das Stoffwechselschicksal der Fette aber nicht brauchbar ist. (Vetter und Veall, 1960).

Von der Fa. Buchler & Co, Braunschweig, wurde pro Versuchsreihe ein Millicurie J-131-Triolein mit einer spezifischen Aktivität von 200 Mikrocurie pro ml geliefert.

5212. Meßgerät

Zur Messung der Aktivitäten wurde das Strahlungsmeßgerät FH 49 der Fa. Frieseke & Höpfner bei einer Hochspannung von 1225 V und einer Eingangsempfindlichkeit von 4, mit Bohrlochkristall (35 x 50 mm ⌀, NaJ(Tl)-Kristall, Bohrlochabmessungen 10, 3 x 32 mm) verwendet.

Die Aktivitätswerte jeder Blutprobe bzw. des Standards wurden durch Integralmessung der Impulse über eine Minute ermittelt. Nullwert bei 150 Imp./min. in Berlin bzw. bei 175 Imp./min. in Tübingen.

5213. Sonstiges Material

a) Gelatinekapseln für die Aufnahme der Testsubstanz: Capsulae operculatae 0,5 ccm, dünndarmlöslich (Fa. Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt/Holst.)

b) Lösungen: Tetrachlorkohlenstofflösung, Lugolsche Lösung, Natriumcitratlösung

c) Geräte: 50 ml Vollpipetten, 10 ml Vollpipetten, 2 ml Vollpipetten, 1 ml Vollpipetten, Mikropipetten,
5 ccm Glas- oder Plastikspritzen mit dazugehörigen Kanülen zur Blutentnahme.
Fiolax-Röhrchen (Fa. Schott & Gen., Mainz), zur Ausmessung der Blutproben bzw. der Standardlösung im Bohrlochzähler.

522. Methode

5221. Präparation der Testkapseln

Die in die Gelatinekapseln abzufüllenden ml Triolein wurden nach der Halbwertszeit des J-131 so berechnet, daß die Gesamtaktivität pro Kapsel am Versuchstag 50 Mikrocurie betrug. Mit einer Mikropipette wurde die ermittelte Menge Triolein in die Kapseln eingebracht. Die Aktivitätsbestimmung jeder einzelnen Kapsel erfolgte durch Integralmessung der Impulse. Der durch diese Messungen bestimmte Abfüllfehler lag unter 0,1 Prozent. Umrechnungsfaktoren glichen das mögliche Überschreiten dieser Fehlergrenze aus.

5222. Durchführung des J-131-Trioleintestes

Am Abend vor dem Test und am Testtage erhielten die Patienten je 18 Tropfen Lugolscher Lösung zur Blockade der Schilddrüse.

Am Testtag sechs Uhr morgens: Einnahme der radioaktiven Kapseln zusammen mit 1—2 Tassen Kaffee oder Tee.

Sieben Uhr morgens: Gabe von 1—2 Scheiben Brot mit ca. 50 g Butter,

im Verlauf des Vormittags: 1—2 Glas Milch.

Abnahme von 5 ccm Blut aus der Kubitalvene, durch Zugaben von 5 Tropfen Natriumcitrat ungerinnbar gemacht, nach vier, fünf und sechs Stunden.

5223. Messung der Blutproben

Nachdem von jeder gewonnenen Probe 2 ml Vollblut in je ein Fiolaxröhrchen apipettiert war, erfolgte die Messung dieser jeweils gleichen Blutmengen durch einen dem Szintilationszähler angeschlossenen Bohrlochkristall. Von der ermittelten Impulsrate wurde der vorher bestimmte Nullwert subtrahiert. Die Meßzeit betrug je nach Empfindlichkeitseinstellung des Meßgerätes ein oder zwei Minuten.

5224. Herstellung und Messung des Standards

Hierzu eröffnete man eine der präparierten Kapseln und löste das J-131-Triolein in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff (Stammlösung). Der Meßwert von 2ml der 100fach verdünnten Stammlösung (Kapselinhalt 1000fach verdünnt), ermittelt im Bohrlochzähler, diente als Standardwert zur Berechnung des absorbierten J-131-Trioleins. Da die gemessene Blutaktivität als Prozent der gegebenen Dosis im Totalblutvolumen ausgedrückt werden sollte, mußte bei jeder Versuchsreihe eine „Standardlösung" bereitet werden.

Die gewonnenen Ergebnisse (in Prozent der gegebenen Dosis) wurden in Abhängigkeit von der Zeit in ein Koordinatensystem eingetragen.

5225. Strahlenschutz

Die Verarbeitung des radioaktiven Materials und die durchzuführenden Messungen erfolgten in der Isotopen-Abteilung des Strahleninstitutes der Freien Universität Berlin am Städt. Krankenhaus Westend und an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Strahlenab-

teilung. Kapselabfüllung und Standardherstellung wurden hinter einer aus Bleiziegeln errichteten Brustwehr vorgenommen. Ein Strahlenmonitor zeigte davor niemals Strahlenintensitäten über 50 Mikroröntgen/Stunde an.

Bleibehälter mit einer Wanddicke von ca. 3—4 cm dienten zur Aufbewahrung und zum Transport der „aktiven Kapseln" an das Krankenbett.

523. Wirkungen ionisierender Strahlen auf den Gastrointestinaltrakt

Schon Walsh beschrieb 1893 den Effekt einer ionisierenden Strahlung auf den Gastrointestinaltrakt. Warren, Martin, Senn u. a. beobachteten als Strahlenfolge eine in den Krypten des Darmes beginnende Lösung des Epithels, die sich bis auf die Villi fortsetzte. Das Ausmaß und die Intensität der Prozesse bis zur Ulceration der Darmwand hingen von den jeweiligen Strahlendosen ab. Funktionell wurde nach einer vorübergehenden Verstärkung eine Verzögerung der Motilität des Dünndarmes gefunden. 1924 beschrieben Martin und Rogers eine Verzögerung der Fettabsorption nach Strahleneinwirkung. Reeves, Sanders u. a. (1959) berichteten über Fettabsorptionsstudien mit J-131-Triolein bei 29 Patienten, die wegen eines Cervixkarzinoms konventionell bestrahlt wurden. Sie konnten diese Kranken in drei Gruppen aufteilen:

a) Patienten mit in normalen Grenzen liegenden Blut- und Stuhlradioaktivitätswerten und keiner klinisch manifesten Diarrhoe

b) Patienten mit an den Grenzen des Normalbereiches liegenden Blut- und Stuhlwerten, leichten Fettstühlen und milder Diarrhoe

c) Patienten mit deutlich erniedrigten Blutradioaktivitätswerten und hohen Faecalfettwerten.

13 von 29 untersuchten Kranken zeigten eine deutlich verzögerte Fett- oder Fettsäureabsorption während der Behandlungsperiode.

Goodrich und Hickman (1962) studierten die intestinale Resorption von J-131-Ölsäure bei Tiefentherapie mit Co 60. 48 Patienten mit Cervixkarzinom ließen, abgesehen von einer geringen Depression

des Blutradioaktivitätsniveaus während oder am Ende der Strahlentherapie mit Co-60-Geräten, keine signifikanten Abweichungen von der Norm erkennen. Die Autoren führten ihre Ergebnisse auf den gewebschonenden Effekt der Co-60-Strahlung im Vergleich zu der Wirkung einer konventionellen Strahlung mit heterogenem Spektrum, die in früheren klinischen Studien gebraucht wurde, zurück.

524. Eigenes Krankengut

Um die verschiedenen, durch Strahleneinwirkung auf den Intestinaltrakt hervorgerufenen Unsicherheitsfaktoren völlig auszuschalten, wurden bei den eigenen Absorptionsuntersuchungen Tumorträger mit pelvinen Bestrahlungsfeldern ausgenommen. Hyperthyreotische Patienten konnten wegen der Jodgaben zur Schilddrüsenblockade nicht getestet werden.

Die Blutradioaktivitätswerte von acht tumorfreien Kranken ohne klinisch nachweisbare Resorptionsstörungen zeigten in der vorliegenden Arbeit die normale Absorption des J-131-markierten Trioleins an.

94 untersuchte Malignomträger teilten sich nach der Lokalisation des Tumors in folgende Gruppen ein:
23 Patienten mit Bronchialkarzinom
7 Patienten mit Oesophaguskarzinom
21 Patienten mit Mammakarzinom
13 Patienten mit Mundboden- und Retropharynxkarzinom
6 Patienten mit Sarkom
14 Patienten mit anderen malignen Tumoren (Hirn, Parotis, Blase, Rektum, Hypernephron u. ä.)

Ergebnisse

Fettabsorptionsmessungen

Name	Blutproben Impulse/Min.			Gewicht (kg)	Standard Impulse/Min.
	nach 4 Std.	5 Std.	6 Std.		
1. A., G.	429,5	418,0	346,0	64,7	12192,0
2. J., E.	271,5	242,9	198,9	62,8	12192,0
3. M., E.	299,0	260,8	192,3	46,5	12192,0
4. M., M.	405,0	385,8	344,2	57,0	11008,2
5. N. H.	238,9	231,4	194,2	56,0	11008,2
6. T., F.	382,4	267,9	223,3	68,8	11008,2
7. K., P.	220,8	248,0	228,8	70,0	9647,4
8. K., O.	274,0	283,4	203,4	59,5	9647,4
9. F., S.	237,8	227,2	218,6	59,0	9647,4
10. L., G.	235,0	187,6	186,8	54,8	9647,4
11. K., A.	71,2	122,6	158,4	64,0	13181,0
12. O., E.	247,8	233,8	234,2	47,5	13181,0
13. R., O.	251,0	204,6	193,6	63,5	13181,0
14. K., H.	165,2	169,4	169,2	63,5	13181,0
15. M., P.	367,8	454,8	412,6	72,5	14192,4
16. B., H.	295,2	313,0	299,0	102,0	14192,4
17. H., I.	381,6	308,6	290,4	42,0	14192,4
18. B., A.	179,0	193,2	225,8	59,8	14192,4
19. K., O.	252,8	253,4	259,8	60,5	13483,2
20. P., J.	138,8	248,8	196,2	70,0	13483,2
21. R., W.	375,0	384,0	348,6	68,5	13483,2
22. St., H.	313,0	387,0	301,3	70,7	12563,6
23. L., G.	223,2	201,0	200,0	52,5	12563,6
24. V., E.	267,0	288,0	282,0	68,0	12563,6
25. G., E.	252,6	244,6	237,8	72,5	12563,6
26. W., F.	129,4	143,0	134,2	69,5	12563,6
27. R., I.	40,4	204,6	270,1	79,0	15636,6
28. K., M.	428,4	404,4	367,0	56,5	15636,6
29. T., E.	585,6	578,2	579,4	78,5	15636,6
30. P., P.	305,4	293,4	281,4	52,0	15636,6
31. K., O.	265,5	295,9	317,0	71,5	12974,3
32. E., B.	214,3	224,1	217,7	71,0	12974,3
33. G., E.	271,1	250,9	289,3	64,5	12344,5
34. A., G.	290,1	359,3	323,1	58,0	12344,5

Name	Blutproben			Gewicht (kg)	Standard
	Impulse/Min.				Impulse/Min.
	nach 4 Std.	5 Std.	6 Std.		
35. M., H.	402,3	352,9	375,1	58,1	12344,5
36. T., G.	259,3	241,9	211,7	69,5	12344,5
37. M., M.	618,2	559,8	534,2	50,0	16682,2
38. H., P.	443,4	441,2	441,8	68,0	16682,2
39. R., O.	462,6	455,8	442,2	60,5	16682,2
40. Sch., R.	534,8	555,4	657,0	73,0	35901,0
41. B., E.	1230,2	1123,6	830,3	60,0	35901,0
42. K., Ch.	1989,8	1821,4	1653,2	67,0	35901,0
43. W., E.	1613,8	1571,0	1384,1	70,0	35901,0
44. H., A.	2203,0	1970,0	1723,0	55,5	79111,0
45. Sch., G.	1492,0	1398,0	1177,0	61,0	79111,0
46. W., O.	1795,0	1460,0	1389,0	49,0	79111,0
47. St., R.	1506,0	1657,0	1583,0	89,5	79111,0
48. A., P.	901,8	671,2	696,8	56,0	35595,0
49. K., A.	1230,0	1450,5	1144,5	65,5	79109,5
50. K., R.	1218,5	1269,0	1135,0	80,5	79109,5
51. R., F.	1195,3	1132,7	1098,0	64,0	79109,5
52. M., G.	2527,5	1880,0	1694,0	59,0	79109,5
53. R., G.	1713,8	1679,6	1636,2	69,0	84835,2
54. M., A.	1986,4	1607,0	1489,0	69,0	84835,2
55. Ph., E.	2300,0	1972,0	1881,2	51,5	84835,2
56. K., Ch.	1294,8	1159,4	1138,4	63,0	84835,2
57. H., B.	2630,8	2595,8	2582,6	59,0	67290,4
58. B., W.	2808,4	2532,8	2225,4	67,5	67290,4
59. H., G.	3135,0	2732,2	2562,2	51,5	67290,4
60. K., A.	1424,6	1097,6	1041,2	78,0	67290,4
61. Sch., F.	1395,3	1294,0	1193,4	54,5	65586,0
62. K., E.	1552,0	1276,5	1053,0	71,5	65586,0
63. H., A.	1013,0	928,0	882,0	91,0	65586,0
64. U., J.	1359,0	1359,0	1333,0	71,0	65586,0
65. F., H.	1521,0	1077,5	950,0	76,0	86953,0
66. P., E.	2185,5	2051,5	1995,0	68,0	86953,0
67. G., G.	2323,5	2229,5	2045,5	55,0	86953,0
68. B., K.	1472,0	1068,5	711,0	89,5	85471,5
69. L., W.	1581,5	1164,5	1123,0	74,0	85471,5
70. L., K.	414,5	2376,5	2981,0	48,0	74581,5
71. D., A.	2134,0	1878,0	1644,5	67,0	74581,5
72. A., A.	1679,5	1670,5	1529,5	51,0	74581,5

Name	Blutproben			Gewicht (kg)	Standard
	Impulse/Min.				Impulse/Min.
	nach 4 Std.	5 Std.	6 Std.		
73. A., M.	2581,5	2256,0	2110,0	55,0	74581,5
74. H., B.	2096,0	1825,5	1580,0	57,0	74581,5
75. G., Ch.	1621,5	1464,0	1027,5	93,0	70967,0
76. F., E.	1246,5	1199,0	1007,0	77,0	70967,0
77. R., H.	1049,0	1043,5	841,5	59,5	70967,0
78. B., E.	1396,0	1157,5	1017,5	75,0	70967,0
79. S., P.	1072,0	966,5	1003,5	86,5	69445,0
80. A., L.	1669,0	1477,5	1374,0	83,0	86953,0
81. T., A.	1998,5	2743,5	2390,0	59,5	84294,0
82. F., A.	2348,0	2345,0	2345,5	71,5	84294,0
83. F., E.	2400,0	2224,0	2036,0	84,0	84294,0
84. Z., M.	1947,5	1840,0	1515,0	72,5	84294,0
85. B., G.	1395,5	1400,5	1516,0	70,0	78779,5
86. K., J.	1623,5	1504,5	1123,0	62,0	78779,5
87. L., A.	1574,0	1361,0	1279,5	84,0	78779,5
88. L., B.	1636,5	1527,0	1507,0	70,0	78779,5
89. R., A.	1630,0	1337,0	1303,0	65,0	76176,0
90. L., E.	1625,5	1458,0	1340,5	62,0	76176,0
91. Pf., A.	1722,0	1830,5	1646,0	76,0	76786,5
92. L., B.	937,0	1309,0	1764,0	60,0	88226,0
93. B., K.	2063,0	1730,0	1613,0	72,0	88226,0
94. S., A.	1262,0	1536,0	1315,0	61,0	88226,0
95. K., B.	1044,0	1333,0	1258,0	60,5	88226,0
96. S., V.	1376,0	1498,0	1477,0	73,0	92211,0
97. D., H.	2388,0	2323,0	2023,0	80,0	92211,0
98. D., O.	2328,0	1593,0	1612,0	78,0	79661,0
99. M., M.	3631,0	3170,0	3139,0	66,0	79661,0
100. B., P.	1294,0	2085,0	1496,0	58,7	79661,0
101. H., R.	3232,0	2738,0	2382,0	58,0	79661,0
102. H., R.	336,0	287,1	253,3	50,5	16682,2

I. Normalpersonen

Blutaktivitäten in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		x	x^2
	x	x^2	x	x^2	nach 6 Std.	
1. K., P.	12,9	166,41	14,5	210,25	13,5	182,25
2. K., O.	13,6	184,96	13,9	193,21	9,9	98,01
3. F., S.	11,5	132,25	11,0	121,00	10,7	114,49
4. L., G.	10,7	114,49	8,6	73,96	8,6	73,96
5. M., P.	15,0	225,00	18,6	345,96	16,9	285,61
6. B., H.	17,0	289,00	18,0	324,00	17,3	299,29
7. H., I.	9,0	81,00	7,3	53,29	6,9	47,61
8. B., A.	6,1	37,21	6,5	42,25	7,7	59,29
S	(x) = 95,8 : 8 = 12 %	(x^2) = 1230,32	(x) = 98,4 : 8 = 12,3 %	(x^2) = 1363,92	(x) = 91,5 : 8 = 11,4 %	(x^2) = 1160,51

II. Karzinome — Gesamt

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. A., G.	18,3	334,89	17,8	316,84	14,7	216,09
2. J., E.	11,2	125,44	10,0	100,00	8,2	67,24
3. M., E.	9,1	82,81	8,0	64,00	5,8	33,64
4. M., M.	16,8	282,24	16,0	256,00	14,3	204,49
5. N., H.	9,7	94,09	9,5	90,25	7,9	62,41
6. T., F.	19,2	368,64	13,4	179,56	11,2	125,44
7. I., A.	2,7	7,29	4,8	23,04	6,4	40,96
8. O., E.	7,3	53,29	6,7	44,89	6,7	44,89
9. R., O.	9,7	94,09	7,9	62,41	7,4	54,76
10. K., H.	6,4	40,96	6,5	42,25	6,5	42,25
11. K., O.	9,0	81,00	9,1	82,81	9,2	84,64
12. P., J.	5,7	32,49	10,2	104,04	8,1	65,61
13. R., W.	15,0	225,00	15,4	237,16	14,0	196,00
14. St., H.	13,0	169,00	16,0	256,00	12,5	156,25
15. L., G.	7,4	54,76	6,7	44,89	6,6	43,56
16. V., E.	11,5	132,25	12,5	156,25	12,2	148,84

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
17. G., E.	11,7	136,89	11,3	127,69	11,0	121,00
18. W., F.	5,7	32,49	6,3	39,69	5,9	34,81
19. R., I.	1,6	2,56	8,3	68,89	11,0	121,00
20. K., M.	12,5	156,25	11,8	139,24	10,6	112,36
21. T., E.	23,5	552,25	23,3	542,89	23,3	542,89
22. P., P.	8,1	65,61	7,9	62,41	7,5	56,25
23. K., O.	11,8	139,24	13,0	169,00	13,9	193,21
24. E., B.	9,4	88,36	9,8	96,04	9,6	92,16
25. G., E.	11,4	129,96	10,5	110,25	12,1	146,41
26. A., G.	11,0	121,00	13,6	184,96	12,2	148,84
27. M., H.	15,2	231,04	13,3	176,89	14,1	198,81
28. T., G.	11,8	139,24	11,0	121,00	9,6	92,16
29. M., M.	14,9	222,01	13,5	182,25	12,8	163,84
30. H., P.	14,5	210,25	14,4	207,36	14,4	207,36
31. R., O.	13,5	182,25	13,2	174,24	12,8	163,84
32. S., R.	5,5	30,25	9,0	81,00	10,7	114,49
33. B., E.	16,5	272,25	15,0	225,00	11,2	125,44
34. K., Ch.	29,6	876,16	27,2	739,84	24,7	610,09
35. W., E.	25,2	635,04	24,5	600,25	21,3	453,69
36. H., A.	12,3	151,29	11,1	123,21	9,7	94,09
37. Sch., H.	9,3	86,49	9,0	81,00	7,3	53,29
38. W., O.	8,9	79,21	7,2	51,84	6,9	47,61
39. St., R.	13,6	184,96	14,9	222,01	14,3	204,49
40. A., P.	11,3	127,69	8,5	72,25	8,7	75,69
41. K., A.	8,1	65,61	9,6	92,16	7,5	56,25
42. K., R.	9,9	98,01	10,3	106,09	9,3	86,49
43. R., F.	7,8	60,84	7,3	53,29	7,1	50,41
44. M., E.	15,1	228,01	11,2	125,44	10,1	102,01
45. R., G.	11,2	125,44	11,0	121,00	10,6	112,36
46. M., A.	12,9	166,41	10,4	108,16	9,8	96,04
47. Ph., E.	11,3	127,69	9,7	94,09	9,3	86,49
48. K., Ch.,	7,7	59,29	6,9	47,61	6,7	44,89
49. H., B.	18,4	338,56	18,3	334,89	18,2	331,24
50. B., W.	22,6	510,76	20,3	412,09	18,0	324,00
51. H., G.	19,3	372,49	16,8	282,24	15,8	249,64
52. K., A.	13,1	171,61	10,1	102,01	9,6	92,16
53. Sch., F.	9,3	86,49	8,6	73,90	7,9	23,41
54. K., E.	13,5	182,25	11,2	125,44	9,1	82,81

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
55. H., A.	11,2	125,44	10,3	106,09	9,8	96,04
56. U., J.	11,8	139,24	11,8	139,24	11,5	132,25
57. F., H.	10,6	112,36	7,5	56,25	6,6	43,56
58. P., E.	13,7	187,69	12,8	163,84	12,6	158,76
59. G., G.	11,8	139,24	11,3	127,69	10,4	108,16
60. B., K.	12,3	151,29	9,0	81,00	5,9	34,81
61. L., W.	11,0	121,00	8,1	65,61	7,8	60,84
62. L., K.	2,2	4,84	12,2	148,84	15,3	234,09
63. D., A.	15,3	234,09	13,4	179,56	11,9	141,61
64. A., A.	9,3	86,49	9,1	82,81	8,3	68,89
65. A., M.	15,3	234,09	13,3	176,89	12,5	156,25
66. H., B.	12,8	163,84	11,2	125,44	9,7	94,09
67. G., C.	17,0	289,00	15,3	234,09	10,7	114,49
68. F., E.	10,9	118,81	10,4	108,16	8,8	77,44
69. R., H.	7,0	49,00	7,0	49,00	5,6	31,36
70. B., E.	11,9	141,61	9,9	98,01	8,9	79,21
71. S., P.	10,6	112,36	9,7	94,09	9,9	98,01
72. A., L.	12,8	163,84	11,3	127,69	10,5	110,25
73. T., A.	11,4	129,96	15,7	246,49	13,6	184,96
74. F., A.	16,0	256,00	16,0	256,00	16,0	256,00
75. F., E.	19,1	364,81	17,7	313,29	16,2	262,44
76. Z., M.	13,5	182,25	12,8	163,84	10,5	110,25
77. B., G.	9,9	98,01	9,9	98,01	10,7	114,49
78. K., J.	10,2	104,04	9,4	88,36	7,1	50,41
79. L., A.	13,4	179,56	11,7	136,89	11,0	121,00
80. L., B.	11,7	136,89	10,9	118,81	10,7	114,49
81. R., A.	11,1	123,21	9,1	82,81	9,0	81,00
82. L., E.	10,6	112,36	9,5	90,25	8,7	75,69
83. Pf., A.	13,6	184,96	14,5	210,25	13,0	169,00
84. L., B.	5,1	26,01	7,1	50,41	9,6	92,16
85. B., K.	13,5	182,25	11,3	127,69	10,5	110,25
86. S., A.	7,0	49,00	8,5	72,25	7,3	53,29
87. K., B.	5,7	32,49	7,3	53,29	6,9	47,61
88. S., V.	8,7	75,69	9,5	90,25	9,4	88,36
89. D., H.	16,6	275,56	16,1	259,21	14,0	196,00
90. D., O.	18,2	331,24	12,5	156,25	12,6	158,76
91. M., M.	24,1	580,81	21,0	441,00	26,8	432,64
92. B., P.	7,6	57,76	12,3	151,29	8,8	77,44

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		x	x^2	nach 6 Std.	
	x	x^2	nach 5 Std.		x	x^2
93. R., H.	18,8	353,44	15,9	252,81	13,9	193,21
94. H., R.	8,1	65,61	7,0	49,00	6,1	37,21
S	(x) = 1142,4 : 94 = 12,1 %	(x^2) = 16100,58	(x) 1099,1 : 94 = 11,7 %	(x^2) = 14410,81	(x) 1019,4 : 94 = 10,8 %	(x^2) = 12404,86

III. Bronchial-Ca.

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. K., A.	8,1	65,61	9,6	92,16	7,5	56,25
2. K., R.	9,9	98,01	10,3	106,09	9,3	86,49
3. A., P.	11,3	127,69	8,5	72,25	8,7	75,69
4. R., G.	11,2	125,44	11,0	121,00	10,6	112,36
5. M.,A.	12,9	166,41	10,4	108,16	9,8	96,04
6. Ph., E.	11,3	127,69	9,7	94,09	9,3	86,49
7. K., Ch.	7,7	59,29	6,9	47,61	6,7	44,89
8. G., G.	11,8	139,24	11,3	127,69	10,4	108,16
9. T.,F.	19,2	368,64	13,4	179,56	11,2	125,44
10. R., W.	15,0	225,00	15,4	237,16	14,0	196,00
11. P., J.	5,7	32,49	10,2	104,04	8,1	65,61
12. Sch., R.	5,5	30,25	9,0	81,00	10,7	114,49
13. J., E.	11,2	125,44	10,0	100,00	8,2	67,24
14. M., E.	9,1	82,81	8,0	64,00	5,8	33,64
15. O., E.	7,3	53,29	6,7	44,89	6,7	44,89
16. R., O.	9,7	94,09	7,9	62,41	7,4	54,76
17. L., G.	7,4	54,76	6,7	44,89	6,6	43,56
18. G., E.	11,7	136,89	11,3	127,69	11,0	121,00
19. B., P.	8,1	65,61	7,9	62,41	7,5	56,25
20. E., B.	9,4	88,36	9,8	96,04	9,6	92,16
21. A., G.	11,0	121,00	13,6	184,96	12,2	148,84
22. R., O.	13,5	182,25	13,2	174,24	12,8	163,84
23. T., A.	11,4	129,96	15,7	246,49	13,6	184,96
24. K., J.	10,2	104,04	9,4	88,36	7,1	50,41

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
25. L., A.	13,4	179,56	11,7	136,89	11,0	121,00
26. L., B.	11,7	136,89	10,9	118,81	10,7	114,49
27. Pf., A.	13,6	184,96	14,5	210,25	13,0	169,00
28. L., B.	5,1	26,01	7,1	50,41	9,6	92,16
29. B., K.	13,5	182,25	11,3	127,69	10,5	110,25
30. S., A.	7,0	49,00	8,5	72,25	7,3	53,29
31. D., O.	18,2	331,24	12,5	156,25	12,6	158,76
32. B., P.	7,6	57,76	12,3	151,29	8,8	77,44
33. H., R.	8,1	65,61	7,0	49,00	6,1	37,21
S	(x) = 347,8 : 33 = 10,5 %	(x^2) = 4017,54	(x) = 341,7 : 33 = 10,4 %	(x^2) = 3740,03	(x) = 314,4 : 33 = 9,5 %	(x^2) = 3163,06

IV. Oesophagus-Ca.

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. M., M.	14,9	222,01	13,5	182,26	12,8	163,84
2. G., E.	11,4	129,96	10,5	110,25	12,1	146,41
3. K., M.	12,5	156,25	11,8	139,24	10,6	112,36
4. W., F.	5,7	32,49	6,3	39,69	5,9	34,81
5. K., O.	9,0	81,00	9,1	82,81	9,2	84,64
6. L., K.	2,2	4,84	12,2	148,84	15,3	234,09
7. H., P.	14,5	210,25	14,4	207,36	14,4	207,36
S	(x) = 70,2 : 7 = 10,0 %	(x^2) = 836,80	(x) = 77,8 : 7 = 11,1 %	(x^2) = 910,44	(x) = 80,3 : 7 = 11,4 %	(x^2) = 983,51

V. Mamma-Ca.

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. Sch., F.	9,3	86,49	8,6	73,96	7,9	62,41
2. D., A.	15,3	234,09	13,4	179,56	11,9	141,61
3. A., M.	15,3	234,09	13,3	176,89	12,5	156,25
4. R., H.	7,0	49,00	7,0	49,00	5,6	31,36
5. H., G.	19,3	372,49	16,8	182,24	15,8	249,64
6. P., E.	13,7	187,69	12,8	163,84	12,6	158,76
7. G., Ch.	17,0	289,00	15,3	234,09	10,7	114,49
8. B., E.	11,9	141,61	9,9	98,01	8,9	79,21
9. V., E.	11,5	132,25	12,5	156,25	12,2	148,84
10. R., I.	1,6	2,56	8,3	68,89	11,0	121,00
11. T., E.	23,5	552,25	23,3	542,89	23,3	542,89
12. W., E.	25,2	635,04	24,5	600,25	21,3	453,69
13. K., Ch.	29,6	876,16	27,2	739,84	24,7	610,09
14. B., E.	16,5	272,25	15,0	225,00	11,2	125,44
15. St., H.	13,0	169,00	16,0	256,00	12,5	156,25
16. M., M.	16,8	282,24	16,0	256,00	14,3	204,49
17. R., A.	11,1	123,21	9,1	82,81	9,0	81,00
18. L., E.	10,6	112,36	9,5	90,25	8,7	75,69
19. F., E.	19,1	364,81	17,7	313,29	16,2	262,44
20. M., M.	24,1	580,81	21,0	441,00	20,8	432,64
21. R., H.	18,8	353,44	15,9	252,81	13,9	193,21
S	(x) = 330,2 : 21 = 15,7 %	(x^2) = (x) = 313,1 : 6050,84 21 = 14,9 %	(x^2) = (x) = 285,0 : 5182,87 21 = 13,6 %	(x^2) = 4401,40		

VI. Mundboden- und Retropharynx-Ca.

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. N., H.	9,7	94,09	9,5	90,25	7,9	62,41
2. H., A.	12,3	151,29	11,1	123,21	9,7	94,09
3. W., O.	8,9	79,21	7,2	51,84	6,9	47,61

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
4. K., A.	13,1	171,61	10,1	102,01	9,6	92,16
5. H., B.	18,4	338,56	18,3	334,89	18,2	331,24
6. H., B. (wdh.)	12,8	163,84	11,2	125,44	9,7	94,09
7. K., H.	6,4	40,96	6,5	42,25	6,5	42,25
8. A., G.	18,3	334,89	17,8	316,84	14,7	216,09
9. K., O.	11,8	139,24	13,0	169,00	13,9	193,21
10. R., F.	7,8	60,84	7,3	53,29	7,1	50,41
11. A., A.	9,3	86,49	9,1	82,81	8,3	68,89
12. T., G.	9,9	98,01	9,9	98,01	10,7	114,49
13. T., G.	11,8	139,24	11,0	121,00	9,6	92,16
S	(x) = 150,5 : 13 = 11,6 %	(x^2) = 1898,27	(x) = 142,0 : 13 = 10,9 %	(x^2) = 1710,84	(x) = 132,8 : 13 = 10,2 %	(x^2) = 1499,10

VII. Sarkome (versch. Lokalisation)

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. M., E.	15,1	228,01	11,2	125,44	10,1	102,01
2. B., K.	12,3	151,29	9,0	81,00	5,9	34,81
3. K., E.	13,5	182,25	11,2	125,44	9,1	82,81
4. F., H.	10,6	112,36	7,5	56,75	6,6	43,56
5. D., H.	16,6	275,56	16,1	259,21	14,0	196,00
6. K., B.	5,7	32,49	7,3	53,29	6,9	47,61
S	(x) = 73,8 : 6 = 12,3 %	(x^2) = 981,96	(x) = 62,3 : 6 = 10,4 %	(x^2) = 700,63	(x) = 52,6 : 6 = 8,8 %	(x^2) = 506,80

VIII. (Hirntumoren, Parotis, Hypernephrom, Blasen-Ca., Recturn-Ca.)

Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis

	nach 4 Std.		nach 5 Std.		nach 6 Std.	
	x	x^2	x	x^2	x	x^2
1. U., J.	11,8	139,24	11,8	139,24	11,5	132,25
2. A., L.	12,8	163,84	11,3	127,69	10,5	110,25
3. L., W.	11,0	121,00	8,1	65,61	7,8	60,84
4. H., A.	11,2	125,44	10,3	106,09	9,8	96,04
5. B., W.	22,6	510,76	20,3	412,09	18,0	324,00
6. F., E.	10,9	118,81	10,4	108,16	8,8	77,44
7. St., R.	13,6	184,96	14,9	222,01	14,3	204,49
8. Sch., G.	9,3	86,49	9,0	81,00	7,3	53,29
9. S., P.	10,6	112,36	9,7	94,09	9,9	98,01
10. I., A.	2,7	7,29	4,8	23,04	6,4	40,96
11. M., H.	15,2	231,04	13,3	176,89	14,1	198,81
12. F., A.	16,0	256,00	16,0	256,00	16,0	256,00
13. Z., M.	13,5	182,25	12,8	163,84	10,5	110,25
14. S., V.	8,7	75,69	9,5	90,25	9,4	88,36
S	(x) = 170,0 : 14 = 12,1 %	(x^2) = 2315,17	(x) = 162,2 : 14 = 11,6 %	(x^2) = 2066,00	(x) = 154,3 : 14 = 11,0 %	(x^2) = 1850,99

Berechnung der Standardabweichung

Berechnung nach Formel: $S^2 = \frac{1}{N-1}\left(S(x^2) - \frac{(S(x))^2}{N}\right)$

I. Normalpersonen

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{8-1}\left(1230{,}32 - \frac{(95{,}8)^2}{8}\right) = 11{,}9 \qquad S = 3{,}45$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{8-1}\left(1363{,}92 - \frac{(98{,}4)^2}{8}\right) = 21{,}9 \qquad S = 4{,}68$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{8-1}\left(1160{,}51 - \frac{(91{,}5)^2}{8}\right) = 16{,}3 \qquad S = 4{,}04$

II. Karzinome-Gesamt:

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{94-1}\left(16100{,}58 - \frac{(1142{,}4)^2}{94}\right) = 23{,}8 \qquad S = 4{,}88$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{94-1}\left(14410{,}81 - \frac{(1099{,}1)^2}{94}\right) = 16{,}8 \qquad S = 4{,}10$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{94-1}\left(12404{,}86 - \frac{(1019{,}4)^2}{94}\right) = 14{,}5 \qquad S = 3{,}81$

III. Bronchial-Ca.

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{33-1}\left(4017{,}54 - \frac{(347{,}8)^2}{33}\right) = 11{,}0 \qquad S = 3{,}32$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{33-1}\left(3740{,}03 - \frac{(341{,}7)^2}{33}\right) = 6{,}3 \qquad S = 2{,}51$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{33-1}\left(3163{,}06 - \frac{(314{,}4)^2}{33}\right) = 5{,}2 \qquad S = 2{,}28$

IV. Oesophagus-Ca.

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{7-1}\left(836{,}80 - \frac{(70{,}2)^2}{7}\right) = 22{,}1 \qquad S = 4{,}70$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{7-1}\left(910{,}44 - \frac{(77{,}8)^2}{7}\right) = 7{,}6 \qquad S = 2{,}76$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{7-1}\left(983{,}51 - \frac{(80{,}3)^2}{7}\right) = 10{,}4 \qquad S = 3{,}22$

V. Mamma-Ca.

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{21-1}\left(6050{,}84 - \frac{(330{,}2)^2}{21}\right) = 42{,}9 \qquad S = 6{,}55$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{21-1}\left(5182{,}87 - \frac{(313{,}1)^2}{21}\right) = 25{,}7 \qquad S = 5{,}07$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{21-1}\left(4401{,}40 - \frac{(285{,}0)^2}{21}\right) = 26{,}7 \qquad S = 5{,}17$

VI. Mundboden- und Retropharynx-Ca.

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{13-1}\left(1898{,}27 - \frac{(150{,}5)^2}{13}\right) = 13{,}0 \qquad S = 3{,}61$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{13-1}\left(1710{,}84 - \frac{(142{,}0)^2}{13}\right) = 13{,}3 \qquad S = 3{,}65$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{13-1}\left(1499{,}10 - \frac{(132{,}8)^2}{13}\right) = 11{,}9 \qquad S = 3{,}45$

VII. Sarkome:

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{6-1}\left(981{,}96 - \frac{(73{,}8)^2}{6}\right) = 14{,}8 \qquad S = 3{,}85$

5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{6-1}\left(700{,}63 - \frac{(62{,}3)^2}{6}\right) = 10{,}8 \qquad S = 3{,}29$

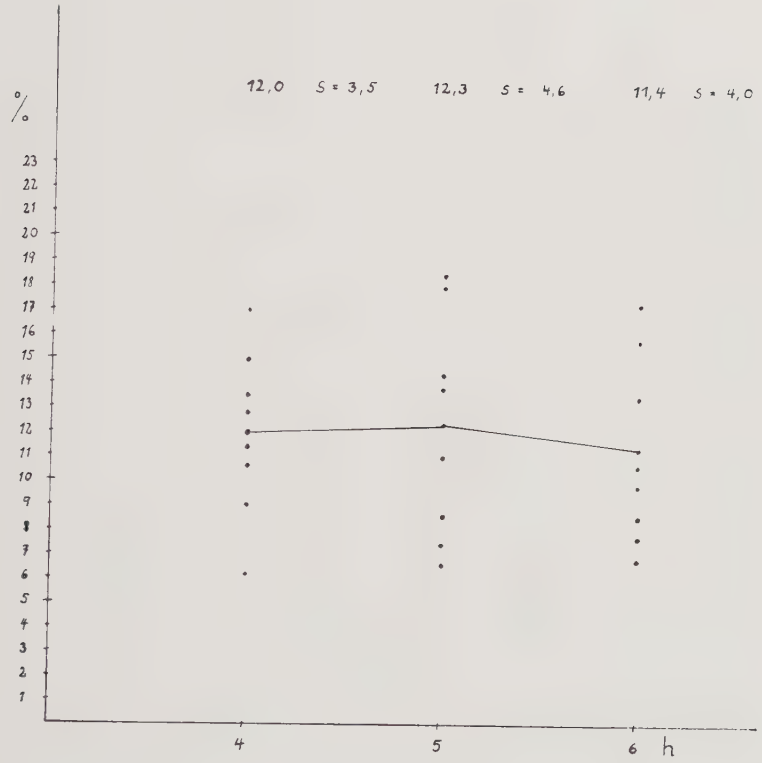
6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{6-1}\left(506{,}80 - \frac{(52{,}6)^2}{6}\right) = 9{,}1 \qquad S = 3{,}02$

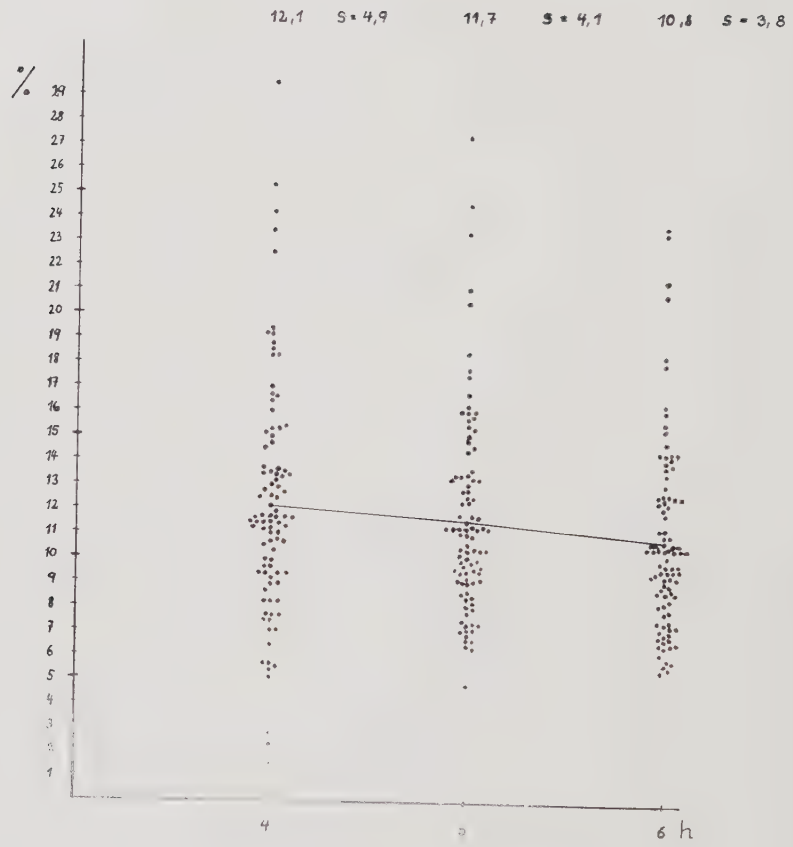
VIII. (Hirntumoren, Parotis, Hypernephrom, Blasen-Ca., Rectum-Ca.)

4-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{14-1}\left(2315{,}17 - \frac{(170{,}0)^2}{14}\right) = 19{,}3 \qquad S = 4{,}39$

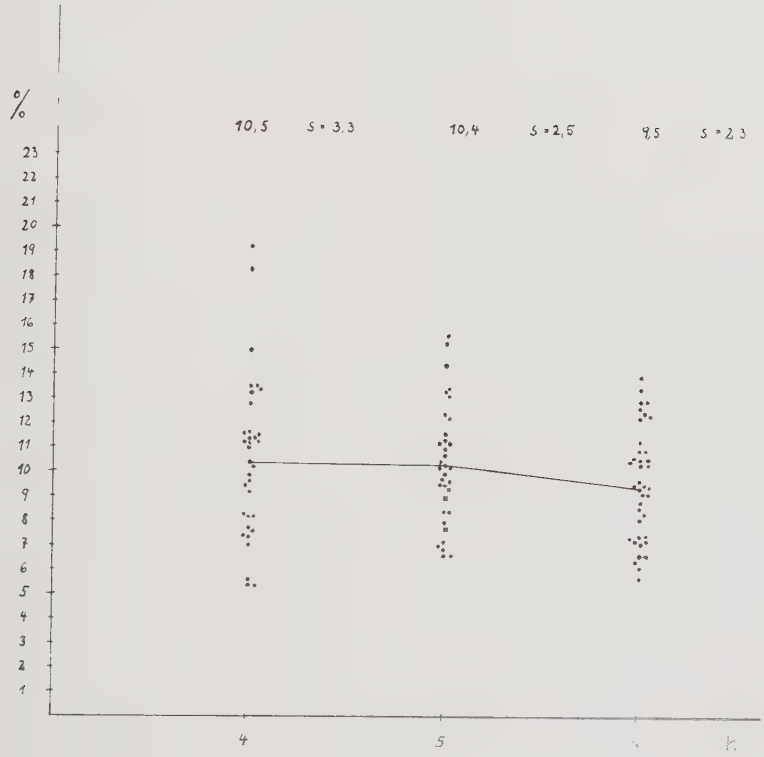
5-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{14-1}\left(2066{,}00 - \frac{(162{,}2)^2}{14}\right) = 14{,}4 \qquad S = 3{,}79$

6-Stunden-Wert: $S^2 = \frac{1}{14-1}\left(1850{,}99 - \frac{(154{,}3)^2}{14}\right) = 11{,}6 \qquad S = 3{,}40$

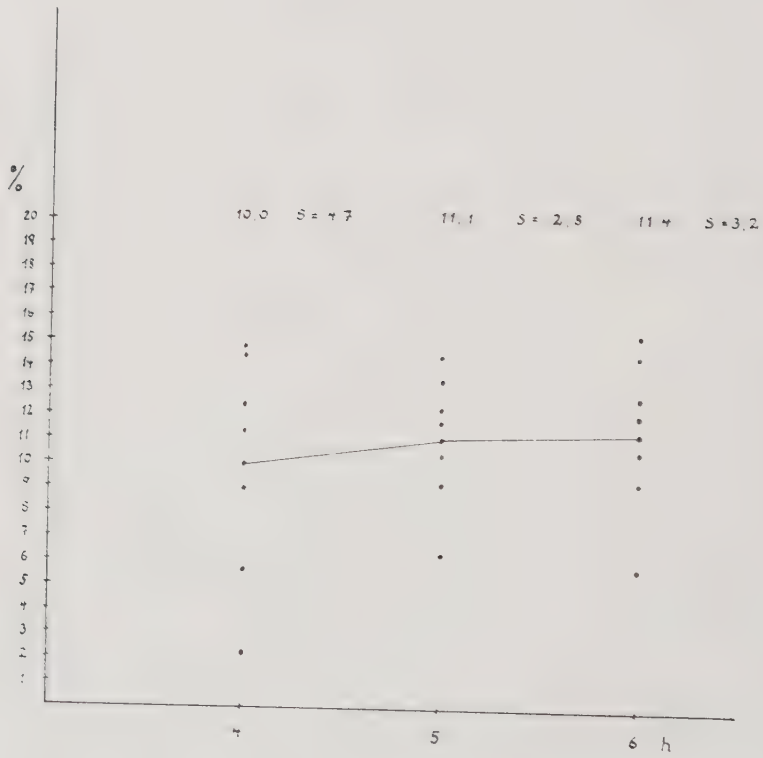

‰
12,0 S = 3,5
12,3 S = 4,6
11,4 S = 4,0
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4
5
6 h

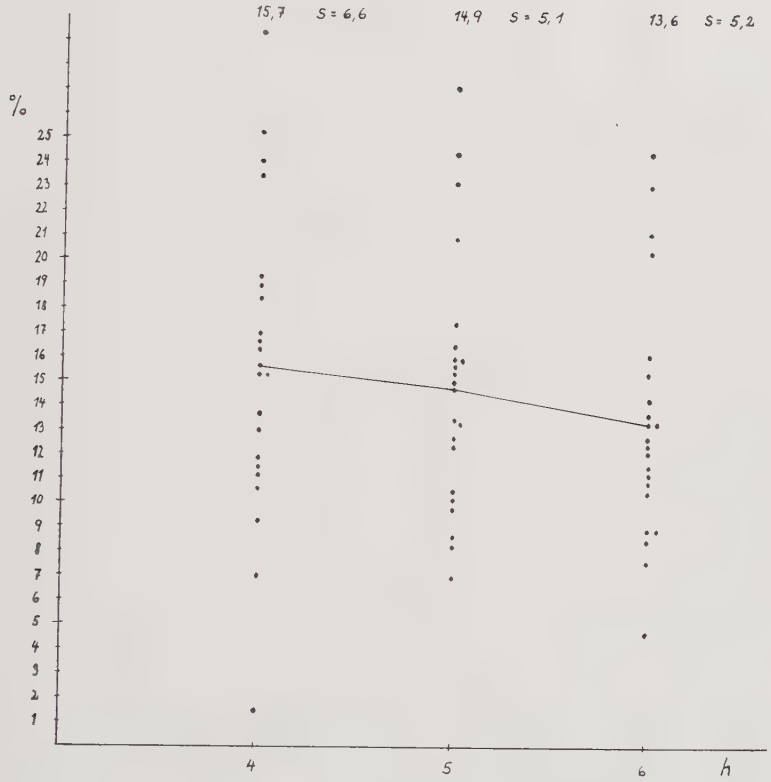

12,1 s = 4,9
11,7 s = 4,1
10,8 s = 3,8
%
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4
6 h

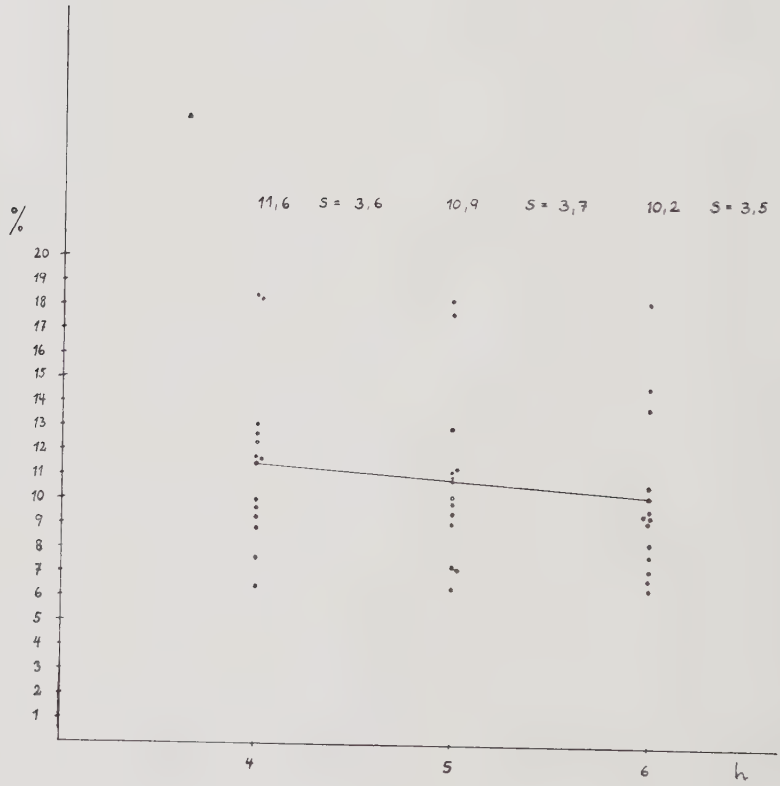
III. Bronchial-Ca.

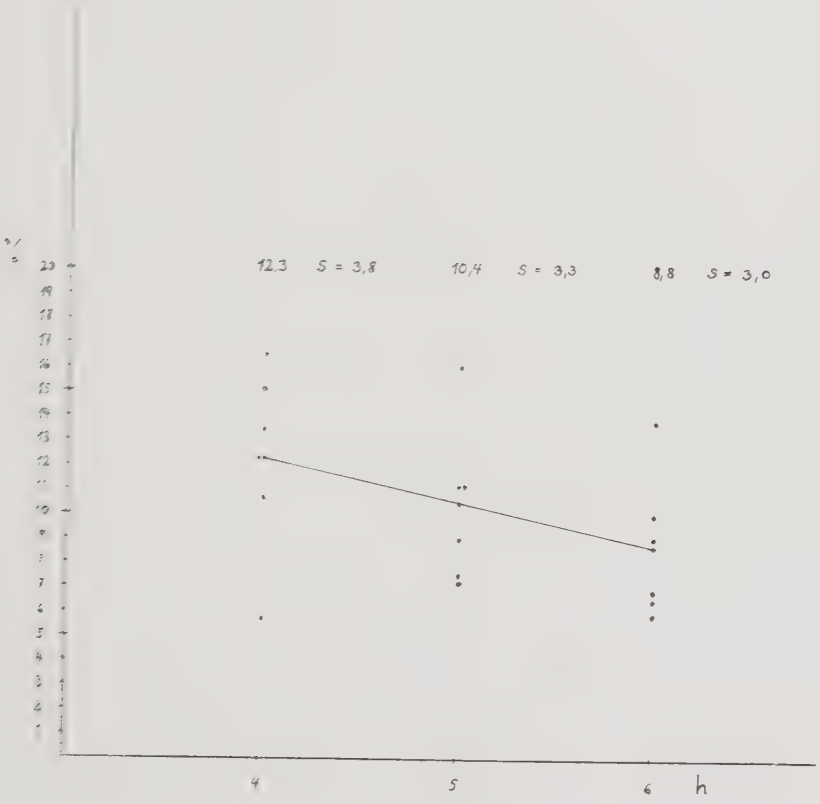


IV. Oesophagus-Ca.

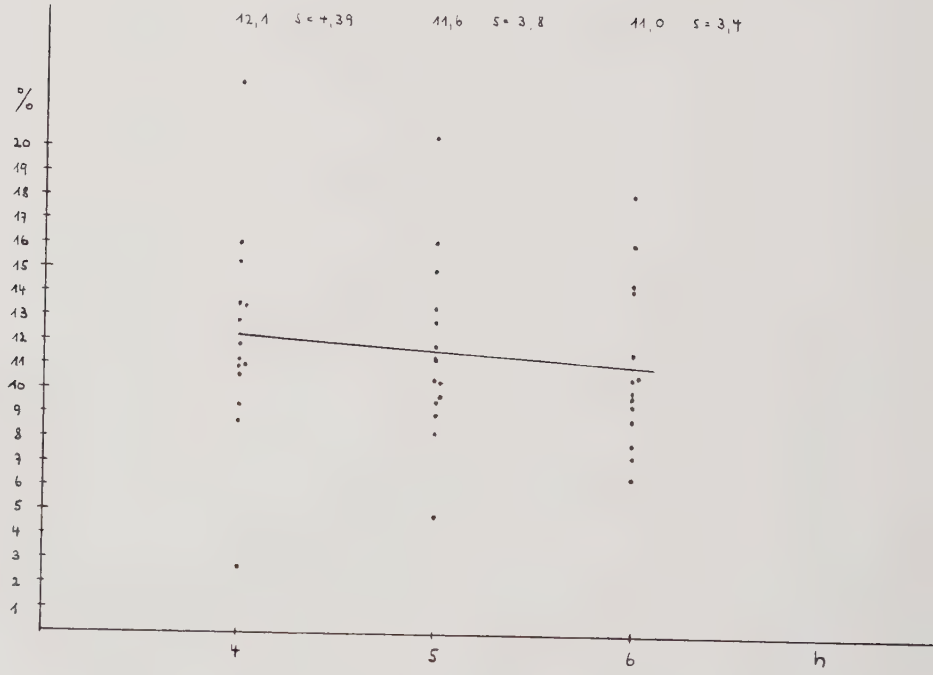



15,7 S = 6,6
14,9 S = 5,1
13,6 S = 5,2
%
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4
5
6
h


%
11,6 S = 3,6
10,9 S = 3,7
10,2 S = 3,5
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4
5
6
h


%
12,3 S = 3,8
10,4 S = 3,3
8,8 S = 3,0
4
5
6
h

VIII. Andere maligne Tumoren



Den meisten Veröffentlichungen über Fettabsorptionsmessungen liegen Blutradioaktivitätsuntersuchungen nach oraler Gabe von J-131-markiertem Triolein zugrunde (Likoff u. a., 1958; Duffy und Turner, 1958; Berkowitz und Sklaroff, 1957; Sanders u. a., 1960; Höfer u. a., 1963; Ruffin u. a., Fierst u. a., 1958; Shingleton u. a., 1955).

Diese Blutradioaktivitätsraten können innerhalb kurzer Zeit ermittelt werden. Das einfache und saubere Meßverfahren erlaubt auch die Untersuchung von ambulanten Patienten.

Neben der intestinalen Absorption kann die Höhe des Blutaktivitätsspiegels durch

a) die Rate, in der J-131 in anorganisches Jodid verwandelt wird

b) die Verteilungsvolumina der markierten Substanz im Gesamtkreislauf und

c) durch die Nierenfunktion beeinflußt werden (Vetter und Veall, 1960).

Bei Faecalmessungen ist ein vollständiges Einsammeln der Stühle für 2—3 Tage erforderlich. Um erhebliche Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, darf sich der Stuhl unter keinen Umständen mit Urin mischen. Diese Bestimmungen liefern nur bei Klinikaufenthalt des Patienten annehmbare Ergebnisse, sie sind zeitraubend und verlangen eine stetige Kontrolle der Testperson.

Reith u. a. konnten bei Malignomträgern keine Abweichungen der Faecesaktivität von der Norm beobachten, während die Blutaktivitätswerte („Fettmanipulationskurven" s. o.) erniedrigt waren. Daher wurden in den vorliegenden Untersuchungen nur die Blutaktivitäten bestimmt.

Auch dieser „J-131-Triolein-Test" ist nahezu empirischer Natur. Die Versuchsbedingungen müssen bis zu einem gewissen Ausmaß standardisiert werden, um überhaupt vergleichbare Resultate zu gewinnen. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren ist in vieler Hinsicht problematisch, da die in der Literatur angegebenen Versuchsanordnungen zum Teil beträchtlich voneinander abweichen.

Methodisch scheinen von Bedeutung zu sein:

A die Menge der radioaktiven Substanz (J-131-Triolein) pro Testperson
B die Zeit der einzelnen Blutentnahmen
C die Menge Lugolscher Lösung zur Blockade der Schilddrüse
D zusätzliche Nahrungsgaben und
E das in die Berechnung der Absorptionskurven eingehende Blutvolumen.

Diese Werte variieren bei den verschiedenen Autoren in folgender Weise gegenüber der eigenen Methode:

Likoff u. a., 1958

A 25 Mikrocurie Triolein in einem Gesamtvolumen von 1 ml Erdnußöl/kg Körpergewicht
B nach 2 Stunden stündlich bis zum Höchstniveau und nach 24 Stunden
E Blutvolumen als 7,2 Prozent des Körpergewichtes angenommen.

Duffy u. a., 1958

A 50 Mikrocurie J-131-Fettaktivität in 30 g Olivenöl
B nach 2, 3, 5, 6, 8 Stunden
D fettfreies Frühstück als Stimulans

Fierst u. a., 1958

A 30 Microcurie Aktivität in 30 ml Erdnußöl
B stündlich bis 7 Stunden

Sanders u. a., 1956

A 25 Mikrocurie Triolein
C 14 Patienten 20 Tropfen 3mal täglich über drei Tage vor dem Testbeginn, 10 Patienten 20 Tropfen unmittelbar vor dem Test.

Ruffin u. a., 1956

A 25 Mikrocurie J-131-Fettaktivität in 1 ml Erdnußöl/kg Körpergewicht, Wasser und Tween 80 als emulgierendes Agens

B stündlich bis 7 Stunden
C 20 Tropfen unmittelbar vor dem Test
E Blutvolumen mit 7,2 Prozent des Körpergewichtes angenommen.

SHINGLETON u. a., 1957

A 50 Microcurie Triolein in 0,5 ccm Erdnußöl/kg Körpergewicht, Wasser und 2—3 ccm Tween 80
B nach 4, 5, 6 Stunden
C 0,9 ccm vor dem Test
E Blutvolumen mit 7,2 Prozent des Körpergewichts angenommen.

BERKOWITZ u. a., 1957

A 50 Microcurie Triolein in einer „kalten Emulsion" von 1 ml/kg Körpergewicht
C 3 x 10 Tropfen am Tage vor dem Test
E Blutvolumen mit 7,2 Prozent des Körpergewichtes angenommen.

SANDBERG u. a., 1960

A 100 Mikrocurie Triolein in 15 ml Olivenöl + 240 ml Milch + 20 ml Ginger Ale
C je 20 Tropfen an zwei Tagen vor dem Test.

BAYLIN u. a., 1957

A 25 Mikrocurie Triolein in einer Emulsion von 48 Prozent Erdnußöl, 48 Prozent Wasser und 4 Prozent Tween 80
B nach 4, 5, 6 Stunden
C 20 Tropfen unmittelbar vor dem Test
D Patienten fasten sechs Stunden vor und sechs Stunden nach dem Test.

ISLEY u. a., 1958; REEVES u. a., 1963

A 25 Mikrocurie Triolein in einem Volumen von 0,5 ml, eingebracht in eine Gelatinekapsel
B nach 4, 5, 6 Stunden.

Goodrich und Hickman, 1962

A 50 Mikrocurie Fettaktivität in einem Volumen von 1—1,5 ccm, eingebracht in eine Gelatinekapsel
B nach 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden
C 15 Tropfen vor dem Test
D 20 g Fett (Sahne und Milch) und Kaffee oder Tee.

Kaplan u. a., 1958

A 30 Mikrocurie J-131-Triolein in 10 ml Olivenöl, gemischt mit Milch bis zu einem Totalvolumen von 250 ml.

Fellinger und Höfer, 1963

A Doppelmarkierung, 20 Mikrocurie J-131 in 100 mg Ölsäure, 60 Mikrocurie J-132 in 100 mg Triolein in einer Gelatinekapsel
B nach 2, 4, 6 Stunden
C vom zweiten Tage vor dem Test 2 x 10 Tropfen pro Tag
D leichtes Frühstück vier Stunden vor der Testdosis.

Reith u. a. 1960

A 25—50 Microcurie J-131-Triolein in 15 ml Olivenöl + 120 ml Milch
B nach 2, 4, 6 Stunden
C Zwei Tage vor dem Test und am Testtage je 5 Tropfen
D Patienten fasten über Nacht und während des Testes
E Ermittlung des Blutvolumens aus einem Nomogramm in Abhängigkeit von Körpergröße und Gewicht.

Die von den einzelnen Autoren veröffentlichten Werte von Normalpersonen weichen dementsprechend voneinander ab:

Likoff u. a.	11,7 ± 2,5 %	der gegebenen Dosis im Blut
Ruffin u. a.	13—14 %	der gegebenen Dosis im Blut
Berkowitz u. a.	16 %	der gegebenen Dosis im Blut
Berkowitz u. a.	11,7 %	der gegebenen Dosis im Blut
Baylin u. a.	12—13 %	der gegebenen Dosis im Blut
Reith u. a.	15,94 ± 2,06 %	der gegebenen Dosis im Blut

Isley u. a.	11,0%	der gegebenen Dosis im Blut
Pimparkar u. a.	19 ± 5%	der gegebenen Dosis im Blut
Reemtsma u. a.	14,7%	der gegebenen Dosis im Blut

So ist ein Vergleich von Ergebnissen dieser Arbeit mit denen der Literatur schwer.

Nach Vetter und Veall müssen, selbst wenn die Blutproben in einem empfindlichen Szintilationszähler gemessen werden „immerhin 50—100 Mikrocurie J-131 pro Testperson verabreicht werden, um vernünftige Zählraten zu erhalten". Die verabreichten Aktivitäten in den Arbeiten von Likoff, Sanders, Ruffin, Berkowitz (1959), Baylin, Isley würden also unter der gewünschten Dosis liegen.

Da bei den von uns untersuchten Patienten in keinem Fall eine Hypermotilität des Intestinaltraktes, wie oft nach gastrischen Resektionen oder während Diarrhoe nachweisbar, vorlag, erschien die Verabreichung der radioaktiven Substanz in einer Gelatinekapsel übereinstimmend mit Isley, Shingleton, Ruffin, Kozoll, Pimparkar am günstigsten.

In den Vorversuchen konnte der Höchstwert des absorbierten J-131-Triolein in den 4- bzw. 5-Stunden-Blutproben gefunden werden. Deshalb wurden in den einzelnen Versuchsreihen, den Angaben von Ruffin, Shingleton, Berkowitz, Baylin, Reeves folgend, Blutproben vier, fünf und sechs Stunden nach Gabe der Testkapsel entnommen.

Aktivitätsmessungen über Schilddrüse, Leber und Oberschenkel ergaben, daß in der Regel die Gabe von 18 Tropfen Lugolscher Lösung vor und am Testtag ausreichen, um die Schilddrüse zu blockieren.

Über den großen parenchymatösen Organen (Leber) waren verständlicherweise die Impulszahlen höher und lagen den Zählraten über der Schilddrüse näher als die Meßwerte über dem Oberschenkel.

	Schilddrüse	Leber	Oberschenkel
R., G.	1467 Imp./2 Min.	2114 Imp./2 Min.	751 Imp./2 Min.
M., A.	1787 Imp./2 Min.	1901 Imp./2 Min.	682 Imp./2 Min.
K., C.	2348 Imp./2 Min.	1417 Imp./2 Min.	645 Imp./2 Min.
P., E.	1376 Imp./2 Min.	2041 Imp./2 Min.	781 Imp./2 Min.
K., A.	3192 Imp./2 Min.	1675 Imp./2 Min.	752 Imp./2 Min.
H., B.	3852 Imp./2 Min.	2646 Imp./2 Min.	1046 Imp./2 Min.
B., W.	3973 Imp./2 Min.	1197 Imp./2 Min.	623 Imp./2 Min.

	Schilddrüse	Leber	Oberschenkel
A., P.	1094 Imp./2 Min.	951 Imp./2 Min.	553 Imp./2 Min.
S., R.	2281 Imp./2 Min.	1814 Imp./2 Min.	821 Imp./2 Min.
H., A.	6750 Imp./2 Min.	2125 Imp./2 Min.	820 Imp./2 Min.
S., G.	2008 Imp./2 Min.	2448 Imp./2 Min.	873 Imp./2 Min.
W., O.	3470 Imp./2 Min.	1222 Imp./2 Min.	623 Imp./2 Min.
H., A.	4151 Imp./2 Min.	1294 Imp./2 Min.	652 Imp./2 Min.
U., J.	2056 Imp./2 Min.	3020 Imp./2 Min.	771 Imp./2 Min.

Ob die neben der Testkapsel zusätzlich, vorwiegend 50—60 g Fett enthaltende Nahrungsmenge einen echten Einfluß auf die Absorption hat, ist noch umstritten. Nach VETTER und VEALL (1960) sollen die mit markiertem Jod ermittelten Resultate durch Fettaufnahme nicht erheblich beeinflußt werden. BERKOWITZ u. a. (1961) konnten zeigen, daß Störungen der Fettabsorption häufig erst dann erkannt werden, wenn durch eine gleichzeitig mit der markierten Testsubstanz gegebene Belastungsdosis die Funktionsreserve erschöpft wird, FELLINGER und HÖFER (1963) gaben zu den etwa 200 mg der markierten Fette 50 g eines Triglycerides als Belastungsdosis. Sie konnten dabei bereits bei Normalfällen eine deutliche Veränderung der Testergebnisse nachweisen. Bei Untersuchungen mit markierter Ölsäure bringt jedoch die zusätzliche Belastung mit einem inaktiven Triglycerid nach Ansicht der Autoren keinen Vorteil. Da in der vorliegenden Arbeit nur J-131-Triolein verwendet und dieses in dünndarmlöslichen Kapseln verabreicht wurde, erschien es ratsam, schon um eine normale Darmmotilität zu gewährleisten, auf die zusätzliche Nahrungsgabe nicht zu verzichten. Die Patienten fasteten nur über Nacht und bekamen am Testtag ein einfaches Frühstück als Stimulans (vgl. GOODRICH und HICKMAN, 1962; DUFFY u. a., 1958).

REITH u. a. (1961) ermittelten bei acht Normalpersonen folgende mittlere Blutaktivitäten in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 2 Stunden	15,18 ± 5,25 %
nach 4 Stunden	15,94 ± 2,06 %
nach 6 Stunden	12,42 ± 2,66 %.

Eigene Untersuchungen ergaben bei acht Normalpersonen folgende mittlere Blutaktivitäten in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 4 Stunden 12,0 ± 3,45 %
nach 5 Stunden 12,3 ± 4,68 %
nach 6 Stunden 11,4 ± 4,04 %.

Diese Werte stimmen mit den Angaben von Likoff, Berkowitz, Baylin, Isley überein.

Reith u. a. (1961) erhielten bei 12 Trägern maligner Neoplasmen folgende mittlere Blutaktivitäten in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 2 Stunden 6,90 ± 3,23 %
nach 4 Stunden 10,26 ± 3,11 %
nach 6 Stunden 8,58 ± 2,53 %.

Eigene Untersuchungen ergaben bei 96 Trägern maligner Neoplasmen folgende mittlere Blutaktivitäten in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 4 Stunden 12,1 ± 4,88 %
nach 5 Stunden 11,7 ± 4,10 %
nach 6 Stunden 10,8 ± 3,81 %.

Aus den gewonnenen Ergebnissen ergibt sich keine Signifikanz in der Erniedrigung der Absorptionswerte für Karzinomträger. Bei der Bewertung der Gesamtkarzinomträger besteht jedoch deutlich die Tendenz zu Werten im unteren Normbereich. Das kann aber nicht als pathognomonisches Zeichen eines Karzinoms gelten, dem irgendwelche diagnostische oder auch prognostische Bedeutung beizumessen ist. Es sollte vielmehr als Ausdruck der Störung des Allgemeinbefindens bei Trägern maligner Tumoren gedeutet werden.

Für diese Annahme spricht insbesondere die Tatsache, daß Tumoren, die bekanntlich physisch oder psychisch den Patienten wenig beeinflussen (z. B. Mamma-Ca.) Werte aufweisen, die durchaus im mittleren Normbereich liegen.

Mamma-Ca.
mittlere Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis:
nach 4 Stunden 15,7 ± 6,55 %
nach 5 Stunden 14,9 ± 5,07 %
nach 6 Stunden 13,6 ± 5,17 %.

Dagegen zeigen Kranke mit Karzinomen, die durch Inappetenz, Schmerzen, Bettlägerigkeit, häufige und zeitige, oft auch unerkannt

bleibende Metastasierung, eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bewirken (z. B. Bronchialkarzinom, Oesophaguskarzinom, Mundboden- und Retropharynxkarzinome) Werte zumindest an der unteren Grenze, wenn sie nicht sogar, soweit die eigenen Untersuchungen und die Literatur das zulassen, signifikant unter der Norm liegen (besonders deutlich bei Bronchialkarzinom).

Bronchial-Ca.
mittlere Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 4 Stunden	10,5 ± 3,32 %
nach 5 Stunden	10,4 ± 2,51 %
nach 6 Stunden	9,5 ± 2,28 %.

Oesophagus-Ca.
mittlere Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 4 Stunden	10,0 ± 4,70 %
nach 5 Stunden	11,1 ± 2,76 %
nach 6 Stunden	11,4 ± 3,22 %.

Mundboden- und Retropharynx-Ca.
mittlere Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis:

nach 4 Stunden	11,6 ± 3,61 %
nach 5 Stunden	10,9 ± 3,65 %
nach 6 Stunden	10,2 ± 3,45 %.

Da Reith u. a. (1961) auch erniedrigte Blutaktivitätswerte bei Patienten mit Depressions- und Angstzuständen gewinnen konnten, scheint es gerade bei Karzinomträgern nicht einfach, die erniedrigten Aktivitätswerte *nur* auf den Tumoreinfluß zurückzuführen, andererseits können die von uns bei Patienten mit Mamma-Ca. gewonnenen normalen Ergebnisse die Wertung der Gesamtkarzinomträger in Richtung „normale Absorption" erheblich beeinflussen.

So scheint die Aussage erlaubt, daß erniedrigte Werte allenfalls eine relativ ungünstige Prognose des Leidens infolge bereits erheblich gestörter allgemeiner Stoffwechsellage anzeigen.

6. Zusammenfassung

Bei der Ermittlung der Fettabsorption durch orale Gabe von J-131-Triolein und folgender Bestimmung der Blutaktivitätswerte von Malignomträgern geht das Blutvolumen als wichtiger Faktor in die angewandte Berechnungsmethode ein.

In Vorversuchen wurde deshalb bei 5 normalgewichtigen, 18 übergewichtigen und 20 untergewichtigen Geschwulstkranken das Blutvolumen bestimmt und in Relation zum Körpergewicht gesetzt. Es ergaben sich folgende Werte:

mittleres Blutvolumen in % des Körpergewichtes bei

normalgewichtigen Patienten	8,89 ± 0,84 %
übergewichtigen Patienten	7,73 ± 1,12 %
untergewichtigen Patienten	9,36 ± 2,41 %.

Auf Grund dieser Resultate wurde in den durchgeführten Fettabsorptionsmessungen mit radioaktivem J-131-Triolein das mittlere Blutvolumen mit 8 Prozent des Körpergewichts angenommen und in die Berechnung der absorbierten Menge J-131-Triolein im Blut eingesetzt.

Malignomträger (94 Kranke) zeigten folgende mittlere Blutaktivitäten, angegeben in Prozent der gegebenen Dosis im Blut:

nach 4 Stunden	12,1 ± 4,88 %
nach 5 Stunden	11,7 ± 4,10 %
nach 6 Stunden	10,8 ± 3,81 %.

Tumorfreie Patienten (8 Kranke) wiesen folgende mittlere Blutaktivitäten angegeben in Prozent der gegebenen Dosis im Blut auf:

nach 4 Stunden 12,0 ± 3,45 %
nach 5 Stunden 12,3 ± 4,68 %
nach 6 Stunden 11,4 ± 4,04 %.

Es ergibt sich somit keine Signifikanz in der Erniedrigung der Absorptionswerte bei Tumorkranken gegenüber Normalpersonen.

Die Aufgliederung der Ergebnisse nach der verschiedenen Tumorlokalisation mit unterschiedlicher Beeinflussung des Allgemeinbefindens der Kranken läßt jedoch den Schluß zu, daß bei Patienten, deren Tumoren die allgemeine Stoffwechselsituation erheblich beeinflussen und damit auch physisch und psychisch erheblich belasten (z. B. Bronchialkarzinom), Werte an der unteren Grenze des Normbereiches zu erwarten sind.

Bronchial-Ca.
mittlere Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis:
nach 4 Stunden 10,5 ± 3,32 %
nach 5 Stunden 10,4 ± 2,51 %
nach 6 Stunden 9,5 ± 2,28 %.

während bei Patienten, deren Tumoren das Allgemeinbefinden nur wenig beeinträchtigen, die Fettabsorptionswerte durchaus im mittleren Normbereich liegen.

Mamma-Ca.
mittlere Blutaktivität in Prozent der verabreichten Dosis:
nach 4 Stunden 15,7 ± 6,55 %
nach 5 Stunden 14,9 ± 5,07 %
nach 6 Stunden 13,6 ± 5,17 %.

Ein diagnostischer oder prognostischer Wert kommt den mittels des J-131-Trioleintestes bestimmten erniedrigten Blutaktivitätskurven bei Malignomträgern nicht zu. Sie weisen lediglich auf eine erheblich gestörte Stoffwechsellage hin, sind aber zu unspezifisch, um als diagnostischer Test für ein Tumorgeschehen im Organismus zu gelten.

Aktan, H. S., A. P. Klotz: Fat Absorption and Pancreatic Function in Diabetes Mellitus. Ann. intern. Med. 49, 820 (1958)

Aust, B. J., . N. Chon, J. F. Marvin, E. L. Brackney, G. E. Moore: A Rapid Method for Clinical Total Blood Volume Determination Using Radioaktive Jodinated Human Serum Albumin (RIHSA). Proc. Soc. exp. Biol. 77, 514 (1951)

Bauer, K. H.: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Balint, J., J. Pendower, N. W. Ramsey: in Reith W. S., E. S. Williams, M. J. Thomas: The J-131-Triolein Fat-Absorption Test. Lancet, 1229 (1961)

Baylin, G. J., J. K. Isley, A. P. Sanders, R. J. Reeves, J. M. Ruffin, J. Hymans, W. W. Shingleton: The Use of Radioaktive Isotopes in the Evaluation of Gastrointestinal Funktion. Amer. J. Roentgenol. 78, 705 (1957)

Begg, R. W. and F. Lotz: Clearing Factor and Hyperlipemia in Tumor Bearing Rats. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2, 93 (1956)

Berkowitz, D., W. Likoff, D. M. Sklaroff: Effects of Unsaturated Fatty Acids on the Radioactive Fat Tolerance Test. Circulation, 18, 694 (1958)

Berkowitz, D., D. Sklaroff: The Use of Radioactive Fat in the Study of Absorption in Various Disease States. Arch. intern. Med. 100, 951 (1957)

Berkowitz, D., D. Sklaroff, A. Woldow, A. G. Jacobs, W. Likoff: Blood Absorptive Patterns of Isotopically-Labeled Fat and Fatty Acid. Ann. intern. Med. 50, 247 (1959)

Bernhard und Köhler: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Bierich, R. und K. Lang: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Bürger, M.: in: Gitter, A. und L. Heilmeyer: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen. VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1963)

Bürger, Habs: in: Heilmeyer, L. Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie für Studierende und Ärzte. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1955

Bürger und Plötner: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Chapman, D. D., G. W. Brown: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Clara: in: Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

Crispell, K. R., B. Porter, R. T. Niesset: Studies of Plasma Volume Using Human Serum Albumin Tagged with Radioaktive Iodine. J. clin. Invest. 29, 513 (1960)

Duffy, B. J., D. A. Turner: The Differential Diagnosis of Intestinal Malabsorption with J-131-Fat and Fatty Acid. Ann. intern. Med. 48, 1 (1958)

Fierst, S. M., S. M. Feldman, N. Solomon, A. Langsam: An Evaluation of the Isotopic Iodotriolein Method: its Correlation with Vitamin A Absorption

Fisher, R. A., F. Yates: Statistical Tables for Agricultural, Biological and Medical Research, 1953 (Verlag Oliver & Boyd, Edinburgh) in: Documenta Geigy. Wissenschaftl. Tabellen 1955, S. 27

Gardner, F. H.: Malabsorption Syndrome in Puerto Rio. Arch. intern. Med. 98, 44 (1956)

Goodrich, J. K., B. T. Hickman: Oleic Acid J-131 Intestinal Absorption in Pelvic Cobalt 60 Irradiation. Amer. J. Roentgenol. 87, 69 (1962)

Graefe: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Greenstein: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Hambleton: in: Heilmeyer, L.: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie für Studierende und Ärzte. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1955

Van Handel, E., D. B. Zilversmit: Limitation of Radioiodine as a Label for Fat. J. Lab. clin. Med. 52, 831 (1958)

Hanahan, D. J., R. Blomstrand: Observations on the Incorporation in vivo of Palmitic Acid-1-C^{14} and Oleic-1-C^{14} into Lecithins. J. biol. Chem. 222, 677 (1956)

Hegemann, G.: in: Hellner, H., R. Nissen, K. Vossschulte: Lehrbuch der Chirurgie. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962)

Heilmeyer, L.: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie für Studierende und Ärzte. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1955

Henning, N.: Klinische Laboratioriumsdiagnostik. Urban & Schwarzenberg, München und Berlin 1959

Höfer, R., N. Thumb, A. Neumayr: Resorptionsuntersuchungen mit doppelmarkierten Fetten (J-131, J-132) in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Band V, 454

Isley, J. K., A. P. Sanders, G. J. Baylin, J. M. Ruffin, W. W. Shingleton, W. G. Anlyan, K. W. Sharpe: A Modification of the J-131-Triolein Test of Fat Absorption Utilizing a Capsule Test Meal. Gastroenterology, 35, 482 (1958)

Jobst, H.: Die Chylomikronen des Blutes (mit einem Beitrag zur Methode der Chylomikronenzählung im Serum) Klin. Wschr. (1955) 746

Kaplan, E., B. D. Edidin, R. C. Fruin, Baker: Intestinal Absorption of Iodine-131-Labeled Triolein and Oleic Acid in Normal Subjects and in Steatorrhea. Gastroenterology, 34, 901 (1958)

Konzoll, D. D., R. Bransky: The Use of Radioaktive Triolein and Oleic Acid in the Differentiation of Disturbances of Fat Digestion and Fat Absorption. J. Lab. clin. Med. 52, 919 (1958)

Lakshminarayana, G., F. A. Kruger, D. G. Coornwell, Brown, J. B.: Chromatographie Studies on the Composition of Commercial Samples of Triolein-

J-131 and Oleic Acid-J-131, and the Distribution of the Label in Human Serum Lipids Following Oral Administration of These Lipids. Arch. Biochem. 88, 318 (1960)

Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

Likoff,W., D. Berkowitz, A. Woldow, A. G. Jacobs, D. M. Sklaroff: Radioaktive Fat Absorptions Patterns. Circulation 18, 1118 (1958)

Lewis, G. T., H. C. Partin: Fecal Fat on an Essentially Fat-Free Diet. J. Lab. clin. Med. 44, 91 (1954)

Lubran, M., G. Corsini: in: Höfer Resorptionsuntersuchungen mit doppelmarkierten Fetten (J-131, J-132) in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Band V, 454

Martin, Rogers: in Reeves, R. J., A. P. Sanders, J. K. Isley, K. W. Sharpe, G. J. Baylin: Fat Absorption from the Human Gastrointestinal Tract in Patients Undergoing Radiation Therapy. Radiology 73, 398 (1959)

Mathias: in Bauer K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Mead, J. F., D. L. Fillerup: The Transport os Fatty Acids in the Blood. J. biol. Chem. 227, 1009 (1957)

Müller, F.: in Bauer K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Pimparkar, B. D., E. G. Tulsky, M. H. Kalser, H. L. Bockus: Correlation of Radioaktive and Chemical Fecal Fat in Different Malabsorption Syndromes. Brit. med. J. 5203, 894 (1960)

Posner, I.: Abnormal Fat Absorption in Tumor-Bearing Rats. Proc. Soc. exp. Biol. 98, 477 (1958)

Rapoport, S. M.: Medizinische Biochemie. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1962

Reemtsma, K., J. R. Malm, H. G. Barker: The Comparative Absorption of Labeled Fat and Fatty Acid in the Study of Pancreatic Disease. Surgery 42, 22 1957

Reeves, R. J., A. P. Sanders, J. K. Isley, K. W. Sharpe, G. J. Baylin: Fat Absorption from the Human Gastrointestinal Tract in Patients Undergoing Radiation Therapy. Radiology 73, 398 (1959)

Rein, H.: Physiologie des Menschen, herausgegeben von M. Schneider, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

Reith, W. S., E. S. Williams, M. J. Thomas: The J-131-Triolein Fat-Absorption Test. Lancet, 1229 (1961)

Ruffin, J. M., W. W. Shingleton, G. J. Baylin, J. C. Hymans, J. K. Isley, A. P. Sanders, M. F. Sommer: J-131-Labeled Fat in the Study of Intestinal Absorption. New Eng. J. Med. 255, 594 (1956)

Ruffin, J. M., I. C. Keever, C. Chears, W. W. Shingleton, G. J. Baylin, I. K. Isley, A. P. Sanders: Further Observations on the Use of J-131-Labeled Lipids in the Study of Diseases of the Gastrointestinal Tract. Gastroenterology 34, 484 1958

Sandberg, H., B. S. Min, L. Feinberg, S. Bellet: J-131-Triolein Tolerance Curves in Patients with Diabetes Mellitus. Arch. intern. Med. 105, 866 (1960)

Scholer, H.: Das Blutvolumen, Versuch einer Deutung seines Wesens. Medizinische Welt, 4, 182 (1964)

Schönheimer: in Rapoport S. M.: Medizinische Biochemie VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1962

Schwabe, A. D., F. J. Cozzetto, L. R. Bennett, S. M. Mellinkoff: Estimation of Fat Absorption by Monitoring of Expired Radioaktive Carbon Dioxide after Feeding an Radioaktive Fat. Gastroenterology 42, 285 (1962)

Seller, R. H., J. Brachfeld, H. Sandberg, S. Bellet: Use of J-131-Labeled Fat in the Study of Lipid Handling in Patients with Coronary Artery Disease. Circulation 18, 778 (1959)

Shingleton, W. W., G. J. Baylin, J. K. Isley, A. P. Sanders, J. M. Ruffin: The Evaluation of Pancreatic Funktion by Use of J-131-Labeled Fat. Gastroenterology 32, 28 (1957)

Shingleton, W. W., J. K. Isley, R. D. Floyd, A. P. Sanders, G. J. Baxlin, R. W. Postlethwait, J. M. Ruffin: Studies on Postgastrectomy Steatorrhea using Radioaktive Triolein and Oleic Acid. Surgery 42, 12 (1957)

Shingleton, W. W., M. H. Wells, G. J. Baylin, J. M. Ruffin, A. Sanders: The Use of Radioaktive Labeled Protein and Fat in the Evaluation of Pankreatic Disorders. Surgery 38, 134 (1955)

Stanley, M. M., S. J. Thannhauser: The Absorption and Disposition of Orally Administrired J-131-Labeled Neutral Fat in Man. J. Lab. clin. Med. 34, 1634 1949

Stewart, A. G., and R. W. Begg: Systemic Effects of Tumors in Force Fed Rats III. Effect on the Composition of the Carcass and Liver and on the Plasma Lipids. Cancer Res. 13, 560 (1953)

Tidwell, H. C., C. Dunkelberg, W. A. Wood, W. W. Burr: Measurment of the rate of Fat Absorption. J. biol. Chem. 220, 733 (1956)

Vetter, H., N. Veall: in: Vetter, H., N. Veall: Radioisotopentechnik in der klinischen Forschung und Diagnostik. Verlag Urban & Schwarzenberg, München und Berlin 1960

Walsh: in: Reeves, R. J., A. P. Sanders, J. K. Isley, K. W. Sharpe, G. J. Baylin: Fat Absorption from the Human Gastrointestinal Tract in Patients Undergoing Radiation Therapy. Radiology 73, 398 (1959)

Warren, Martin, Senn: in: Reeves, R. J., A. P. Sanders, J. K. Isley, K. W. Sharpe, G. J. Baylin: Fat Absorption from the Human Gastrointestinal Tract in Patients Undergoing Radiation Therapy. Radiology 73, 398 (1959)

Williams, J. A., J. Fine: Measurment of Blood Volume with a New Apparatus. New Engl. J. Med. 264, 842 (1961)

Weinhouse, S., A. Allen und R. H. Millington: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

Wohlwill: in: Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Thieme Verlag Stuttgart 1963

Zum Schluß möchte ich allen danken, die mir bei dieser Arbeit die Wege geebnet haben.

Ganz besonders gilt mein Dank dem Direktor des Strahleninstitutes der Freien Universität Berlin, Herrn Prof. Dr. med. H. Oeser für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung im experimentellen Teil der Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. R. Bauer, dem Direktor des Strahleninstitutes der Universität Tübingen, bin ich für die Erlaubnis, die Untersuchungen an seinem Institut während meines Studiums in Tübingen fortzusetzen, zu großem Dank verpflichtet. Bei den Herren Prof. Dr. med. K.-H. Pfeffer, Prof. Dr. med. W. Frommhold, Dr. med. R.-W. Flemig, Dr. med. habil. U. Feine, Dr. F. Motzkus, Dr. G. Schoknecht fand ich wertvolle Hilfe und Ratschläge.

Lebenslauf

Am 25. Mai 1939 wurde ich, Walter Hermann Frommhold, als Sohn des Lehrers Arno Frommhold und seiner Ehefrau Welly, geb. Thalheim, in Leisnig/Krs. Döbeln geboren.

Von 1945—1953 besuchte ich die Grundschule in Geringswalde/Sa., von 1953—1957 die Friedrich-Engels-Oberschule in Rochlitz/Sa. Die Reifeprüfung bestand ich am 6. Juli 1957.

Meine Studienzeit begann im September 1958 an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin. Die I. Ärztliche Vorprüfung (Vorphysikum) bestand ich im Juni 1960, die II. Ärztliche Vorprüfung (Physikum) im Februar 1961.

Nach dem 13. August 1961 setzte ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen fort. Im Oktober 1964 bestand ich an der Freien Universität Berlin mein Staatsexamen und bin seitdem an der Universitätsfrauenklinik Tübingen als Medizinalassistent tätig.

GULDE-DRUCK TÜBINGEN